

Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen  
bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen sowie jungen  
Erwachsenen in Leipzig

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.  
an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von: Marlen Zurek, geb. Neubauer  
Geboren am 04.06.1980 in Zwickau

angefertigt an: Klinik für Kinder und Jugendmedizin St. Georg gGmbH,  
Leipzig

Betreuer: Professor Dr. rer. nat. Thomas Mothes  
Professor Dr. med. Thomas Richter

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 28.05.2013

## **BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG**

Name, Vorname                      Zurek, Marlen  
Titel der Arbeit                      Epidemiologie chronisch entzündlicher  
    Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in  
    Sachsen und jungen Erwachsenen in Leipzig  
Universität Leipzig, Dissertation

106 S., 118 Lit., 29 Abb., 37 Tab.

Referat:

Angaben zu Inzidenz und Prävalenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland fehlen bisher, die Daten des im Jahr 2000 gegründeten Sächsischen CED-Registers für Kinder und Jugendliche wurden nicht vollständig veröffentlicht. Bei internen Diskussionen der Registerdaten zeigte sich stets eine nicht erklärbare abfallende Inzidenz der CED ab dem 15. Lebensjahr. Es wurde vermutet, dass einige ältere Jugendliche ausschließlich von Erwachsenen gastroenterologen betreut wurden und bei einigen Adoleszenten eine längere diagnostische Latenz zur Diagnosestellung nach dem 18. Lebensjahr führte. Zur Prüfung dieser Thesen wurden alle gastroenterologisch tätigen Internisten in Leipzig aufgesucht und alle Patienten eingeschlossen, bei denen bis zum 26. Lebensjahr eine CED neu diagnostiziert wurde. Bei dieser Untersuchung stellte sich heraus, dass tatsächlich einige Jugendliche bereits vor dem 18. Lebensjahr ausschließlich von Internisten betreut und nicht an das Register gemeldet wurden. Die korrigierte Inzidenz von CED bei Patienten bis zum 18. Lebensjahr in Leipzig lag um 37 % höher als im Register angegeben. Nach dem 15. Lebensjahr wurde – ebenfalls in Abweichung zu den Registerdaten – ein kontinuierlicher Anstieg der altersbezogenen Inzidenz bis zum 18. Lebensjahr berechnet. Es zeigte sich eine Tendenz zur längeren diagnostischen Latenz bei Adoleszenten, die sich jedoch nicht statistisch sichern ließ. Bis zum 15. Lebensjahr wurden nahezu alle Patienten im CED-Register erfasst.

***Meinen Eltern gewidmet***

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definition chronisch entzündlicher Darmerkrankungen</b>	<b>1</b>
1.1.1 Morbus Crohn	1
1.1.2 Colitis ulcerosa	2
1.1.3 Colitis indeterminata	2
1.1.4 Mikroskopische Kolitis	2
<b>1.2 Ätiologie und Pathogenese</b>	<b>3</b>
1.2.1 Genetik	3
1.2.2 Immunologie / Barrierestörung	4
1.2.3 Hygienehypothese	5
<b>1.3 Klinische Symptome</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Diagnostik</b>	<b>10</b>
1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	10
1.4.2 Labordiagnostik	10
1.4.3 Bildgebung	11
1.4.4 Endoskopie	11
<b>1.5 Therapie</b>	<b>12</b>
<b>2. AUFGABENSTELLUNG</b>	<b>14</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Sächsisches Register für Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen</b>	<b>17</b>
<b>3.2 In Leipzig betreute Patienten mit CED bis zum 26. Lebensjahr</b>	<b>20</b>

<b>3.3 Sächsisches CED-Register und zweite Datenquelle Leipzig</b>	<b>23</b>
3.3.1 Sächsisches CED-Register	23
3.3.2 Zweite Datenquelle Leipzig	24
3.3.3 Junge Patienten mit CED in Leipzig bis zum 26. Lebensjahr	24
3.3.4 Sächsisches CED-Register und junge Patienten mit CED in Leipzig bis zum 26. Lebensjahr	25
<b>3.4 Software und statistische Analysen</b>	<b>25</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
<b>4.1 Sächsisches CED-Register im Zeitraum 2000 bis 2009</b>	<b>26</b>
4.1.1 Epidemiologie	26
4.1.1.1 Patienten	26
4.1.1.2 CED-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009	27
4.1.1.3 CED-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009	30
4.1.2 Alter bei Diagnosestellung der Kinder und Jugendlichen mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009	33
4.1.3 Geschlecht der Kinder und Jugendlichen mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009	35
4.1.4 Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Lokalisation der Darmentzündung bei Diagnosestellung	37
4.1.4.1 Lokalisation der Darmentzündung bei Patienten mit CU zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	37
4.1.4.2 Lokalisation der Darmentzündung bei Patienten mit MC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	38
4.1.5 Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz	39
4.1.5.1 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zu den Krankheitsgruppen	39
4.1.5.2 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter	41
4.1.5.3 Diagnostische Latenz und Lokalisation der Darmentzündung	42

<b>4.2 In Leipzig betreute Patienten mit CED bis zum 26. Lebensjahr im Zeitraum 2005 bis 2009</b>	<b>45</b>
4.2.1 Patienten	45
4.2.2 Alter bei Diagnosestellung der jungen Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009	46
4.2.3 Geschlecht der jungen Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009	48
4.2.4 Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Lokalisation der Darmentzündung bei Diagnosestellung	50
4.2.4.1 Lokalisation der Darmentzündung bei Colitis ulcerosa-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	50
4.2.4.2 Lokalisation der Darmentzündung bei Morbus Crohn-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	52
4.2.5 Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz	54
4.2.5.1 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zu den Krankheitsgruppen	54
4.2.4.2 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter	55
4.2.5.3 Diagnostische Latenz und Lokalisation der Darmentzündung	57
<b>4.3 Untersuchung junger Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 als mögliche zweite Datenquelle des Sächsischen CED-Registers für Kinder und Jugendliche</b>	<b>60</b>
4.3.1 Altersstruktur der Leipziger Patienten mit CED, die im Zeitraum 2005 bis 2009 an das Sächsische CED-Register gemeldet wurden	60
4.3.2 Tatsächliche Altersstruktur der Leipziger Kinder und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen mit CED im Zeitraum 2005 bis 2009 nach Ergänzung durch die zweite Datenquelle	61
4.3.3 Tatsächliche Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 nach Ergänzung durch die zweite Datenquelle	63
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>66</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>80</b>

<b>7. LITERATUR</b>	<b>84</b>
<b>8. ANHANG</b>	<b>95</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCA	Anti-chitobioside carbohydrate antibodies
AIH	Autoimmunhepatitis
ALCA	Anti-laminaribioside carbohydrate antibodies
AMCA	Anti-mannobioside carbohydrate antibodies
Anti-cBir 1	Antikörper gegen bakterielles Flagellin cBir 1
Anti-I2	Antikörper gegen Pseudomonas fluorescens
Anti-OMPc	Antikörper gegen Escherichia coli outer Membrane Porin C
ASCA	Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae
ATG16L1	Autophagy-related protein 16-1
BAK	Becherzellantikörper
CARD15	caspase recruitment domain-containing protein 15
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CGD	Chronic granulomatous disease (Septische Granulomatose)
CI	Colitis indeterminata
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
CVID	common variable immunodeficiency (Variables Immundefektsyndrom)
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
ESGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
gASCA	Antikörper gegen Mannanepitop von Saccharomyces cerevisiae
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPGE	Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.
IL	Interleukin
IL23R	Interleukin 23-Rezeptor
IPEX-Syndrom	Immudysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-X- chromosomales Syndrom
IQR	Interquartilsabstand 25. Quartil - 75.Quartil

## Abkürzungsverzeichnis

---

Max.	Maximum
MC	Morbus Crohn
Min.	Minimum
MKW	Medizinische Klinik West Leipzig
MW	Mittelwert
NF $\kappa$ B	nuclear factor $\kappa$ B
NOD2	Nucleotide-binding Oligomerisation Domain 2
OR	Odds Ratio
PAK	Antikörper gegen Pankreasazinuszellen
p-ANCA	perinukleäre Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RKK	Robert-Koch-Klinik Leipzig
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
TH	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	regulatorische T-Zellen
TU	Technische Universität
95 %-CI	95 %-Konfidenzintervall

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1 Definition chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

Unter chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) versteht man entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die bis zum Lebensende zumeist in Schüben auftreten oder kontinuierlich fortbestehen. Die Ätiologie ist letztlich unklar, eine Heilung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Hinsichtlich Morphe und Lokalisation wird zwischen Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata unterschieden. Ob die mikroskopische (kollagene und lymphozytäre) Kolitis dem Formenkreis der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zugerechnet werden soll, wird unterschiedlich bewertet.

#### **1.1.1 Morbus Crohn**

Morbus Crohn (MC) ist eine in Schüben verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankung, die den gesamten Magen-Darm-Trakt von der Mundhöhle bis zum After befallen kann. Es handelt sich um eine diskontinuierliche, transmurale Entzündung aller Darmwandschichten (1).

Wilhelm Fabry beschrieb 1612 in einem Autopsiebericht vermutlich erstmals das Krankheitsbild. Weitere Einzelberichte folgten, möglicherweise wurden aber auch andere Erkrankungen wie beispielsweise eine Tuberkulose des Darmes als chronisch entzündliche Darmerkrankung fehlgedeutet.

Benannt wurde die Erkrankung nach Burrill Bernard Crohn. Er publizierte 1932 eine detaillierte Beschreibung der nichttuberkulösen Ileitis terminalis (2).

Bei der Erkrankung sind typischerweise das terminale Ileum (25-40 %) und das Kolon (15-35 %) bevorzugt befallen. Ösophagus, Magen, Duodenum und proximaler Dünndarm sind deutlich seltener betroffen (3).

### **1.1.2 Colitis ulcerosa**

Bei der Colitis ulcerosa (CU) beginnt die Darmentzündung kontinuierlich im Rektum und betrifft im Gegensatz zum Morbus Crohn ausschließlich den Dickdarm. In einigen Fällen ist nur die Rektumschleimhaut, in anderen Fällen der gesamte Dickdarm (Pancolitis) betroffen. Sind zusätzlich wenige Zentimeter des Ileums entzündlich verändert, spricht man von einer sogenannten Backwashileitis (4). Typisch ist auch hier ein schubweiser Verlauf. Samuel Wilks bezeichnete erstmals 1859 detailliert die Colitis ulcerosa als „simple ulcerative colitis“. Im deutschsprachigen Raum führte Ismar Boas 1903 anhand einer Patientendarstellung den Begriff Colitis ulcerosa ein.

### **1.1.3 Colitis indeterminata**

In einigen Fällen kann eine chronisch entzündliche Darmerkrankung nicht eindeutig einer Colitis ulcerosa oder einem Morbus Crohn zugeordnet werden. Diese Erkrankungen werden dann als Colitis indeterminata (CI) bezeichnet (5; 6). Diagnostische Schwierigkeiten bei der Zuordnung treten vor allem in der Frühphase der Erkrankung und bei jungen Kindern auf (7; 11). Eine Re-Evaluation der initialen Diagnose ist nicht nur von entscheidender epidemiologischer Bedeutung (8).

Bei 6 % bis 33 % der kindlichen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Diagnose nicht eindeutig und wird als Colitis indeterminata klassifiziert (9; 106; 108).

### **1.1.4 Mikroskopische Kolitis**

Die mikroskopische (kollagene und lymphozytäre) Kolitis betrifft nahezu ausschließlich Erwachsene, die an chronischen Durchfällen leiden. Endoskopisch zeigen sich keine Schleimhautauffälligkeiten. Erst die histologische Untersuchung führt zur Diagnose. Vermutlich leiden mehr Menschen an einer mikroskopischen Kolitis, als bisher angenommen wurde.

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist bis heute noch weitestgehend ungeklärt. Diskutiert wird eine multifaktorielle Genese aus genetischen und immunologischen Faktoren sowie Umweltfeinflüssen.

### 1.2.1 Genetik

Eine genetische Ätiologie ist mittlerweile gut belegt. Mehrere Studien zeigten eine eindeutige Familiarität der Erkrankungen. Polito et al. wiesen eine höhere familiäre Prävalenz bei Morbus Crohn-Patienten unter 20 Jahren gegenüber Erkrankten über 40 Jahren nach (29,9 % versus 13,6 %; 23).

Metaanalysen von genomweiten Assoziationsstudien zeigten mehr als 70 Gene und Genloci für Morbus Crohn und 47 für Colitis ulcerosa (13; 14). Diese Gene stehen im Zusammenhang mit der epithelialen Barrierefunktion und Inflammationsprozessen der intestinalen bakteriellen Flora.

Die wichtigsten genetischen Marker für Morbus Crohn sind NOD2-, IL23R- und ATG16L1-Mutationen/Polymorphismen (15).

Beispielsweise stellt das NOD2-Gen auf Chromosom 16 einen entscheidenden Baustein in der Erkennung bakterieller Substanzen dar (16). Es dient als intrazellulärer Rezeptor für Muramyldipetid, ein bakterielles Zellwandpeptid und ist direkt in die NF $\kappa$ B-assoziierte inflammatorische Antwort auf bakterielle Substanzen involviert (17; 18). Die genetischen Variationen von NOD2 sind mit unterschiedlichen Krankheitslokalisationen verbunden und damit vermutlich von klinischer Bedeutung (19).

So sind NOD2/CARD15-Variationen assoziiert mit einem zeitigen Krankheitsbeginn, Ileumbefall und Komplikationen wie Fisteln oder Strikturen (27). Kugathasan et al. fanden ein sechsfach erhöhtes Risiko für Strikturen mit notwendiger chirurgischer Intervention bei der NOD2/Card15 1007fs-Mutation (26).

### 1.2.2 Immunologie / Barrierestörung

Im Darmlumen des gesunden Menschen befinden zahlreiche Mikroorganismen sowie vielfältige Nahrungsmittelallergene, die nicht die Darmbarriere passieren. Die Störung der Barrierefunktion und des natürlichen Gleichgewichtes zwischen Immunantwort und Toleranz des Darmes spielen vermutlich eine zentrale Rolle in der Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

NOD2-Mutationen führen zu einer veränderten inflammatorischen Antwort auf kommensale Darmbakterien (20). NOD2 wird in Paneth-Zellen des Darmes exprimiert, deren genaue Funktion noch unklar ist (21). NOD2-Mutationen führen zu einer verringerten Expression von Alpha-Defensinen beim Morbus Crohn des Ileums. Beim Kolonbefall des Morbus Crohn sind Beta-Defensine reduziert. Defensine sind antimikrobielle Peptide. Eine mangelnde Expression von Defensinen führt zu einer ungehinderten Invasion und Passage von Bakterien mit konsekutiver Inflammation (22). Zilbauer et al. zeigten allerdings, dass bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn die Alpha-Defensinkonzentration nicht erniedrigt ist (24).

Auch die Colitis ulcerosa ist mit einer Barrierestörung des Darmes assoziiert. So führt beispielsweise eine ineffiziente Differenzierung von Stammzellen zu Mukus produzierenden Becherzellen zu einem Mukosabarrieredefekt (22).

Weitere angeborene Faktoren des Immunsystems wurden in genomweiten Assoziationsstudien untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass verschiedene Genmutationen im IL23/Th17-Signalweg mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind (25).

Interleukin-10 produzierenden regulatorischen T-Zellen (Treg) wird eine Schlüsselrolle in der Regulation und Balance der intestinalen Integrität zugeschrieben (28). Mehrere tierexperimentelle Studien belegten, dass Interleukin-10-Knockout-Mäuse eine der chronisch entzündlichen Darmerkrankung des Menschen ähnliche Colitis entwickelten (29-31). In genomweiten Assoziationsstudien wurde Interleukin-10 jedoch nur eine moderate Bedeutung für

die Ätiologie der CED zugeschrieben (32). Allerdings scheinen Interleukin-10-Rezeptordefekte mit schweren Verlaufsformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Kindesalter einherzugehen (34). Glocker et al. beschrieben Mutationen im Interleukin-10-Gen bei 2 Säuglingen mit schwerer Colitis und Fistelung. Einem der Säuglinge wurde erfolgreich Knochenmark transplantiert mit sehr gutem klinischen Ansprechen (35). Eine Cochraine-Analyse konnte zeigen, dass rekombinantes Interleukin-10 keinen signifikanten therapeutischen Effekt bei Morbus Crohn aufweist und mit einer hohen Rate von Nebenwirkungen assoziiert ist (33).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder ähnliche Erkrankungen wurden auch bei Patienten mit Immundefekten beschrieben. Diese Beobachtungen legen nahe, dass chronisch entzündliche Darmerkrankungen primäre Immundefekte sein könnten. Bei der septischen Granulomatose (CGD) als Phagozytenfunktionsdefekt können sich intestinale Granulome bilden und eine chronische überschießende inflammatorische Reaktion auslösen. Eine dem Morbus Crohn ähnliche Erkrankung ist Folge dieser Pathogenese, auch CGD-Colitis genannt (36; 37).

Bei primären Immundefekten wie dem IPEX-Syndrom (Immudysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-X-chromosomales Syndrom), der Glycogenose 1b, dem Variablen Immundefektsyndrom (common variable immunodeficiency; CVID) oder dem Wiskott-Aldrich-Syndrom beobachtet man ebenfalls chronisch entzündliche Darmerkrankungen (38; 39).

### **1.2.3 Hygienehypothese**

Der beobachtete Anstieg der Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Industrie- und Schwellenländern wird unter anderem mit dem verbessertem Hygienestatus dieser Länder erklärt (41). Diese Hypothese schließt jedoch andere Ätiologien im Sinne einer multifaktoriellen Genese nicht aus.

Radon et al. beobachteten ein um 50 % vermindertes Risiko für Morbus Crohn und um 60 % vermindertes Risiko für Colitis ulcerosa bei Kindern, die im ersten Lebensjahr Kontakt zu Stalltieren hatten (40).

Eine Helicobacter-pylori-Infektion korreliert invers mit der Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. In einer skandinavischen Studie ist die Prävalenz einer Helicobacter pylori Infektion mit 24 % bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen niedriger als in der Kontrollgruppe mit 37 % ( $p=0,029$ ). Dies konnte insbesondere für den Morbus Crohn beobachtet werden (Morbus Crohn 13 % versus Colitis ulcerosa 30 %;  $p=0,002$ ). Weiterhin erkrankten Patienten mit einer Helicobacter-pylori-Infektion später an einem Morbus Crohn (MW 40 versus 30 Jahre;  $p<0,001$ ) (45).

Mit zunehmender Urbanisierung und verbesserter Hygiene sind weniger Menschen mit Helminthen besiedelt. Eine fehlende Wurmbesiedlung führt nach der Hygienehypothese zu einer Immundysregulation und einem Überwiegen von proinflammatorischen Immunreaktionen. Helmintheninfektionen lösen eine verstärkte TH2- und regulatorische T-Zell-Antwort aus. Dies scheint eine Toleranzentwicklung des Darmes gegenüber Helminthen als Parasiten zu verursachen (48). Ein Fehlen von Helminthen führt somit zu einer überschießenden TH1- oder TH17-Antwort. Dies ist möglicherweise prädisponierend für die Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (49). Aus diesen Erkenntnissen resultierte die Etablierung einer Therapie mit dem Schweinepeitschenwurm *Trichuris suis*, welche insbesondere bei der Colitis ulcerosa positive therapeutische Effekte erzielt (50).

Raucher haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Morbus Crohn, während Rauchen vor einer Colitis ulcerosa zu schützen scheint (42).

Passivrauchen (OR 3,02; 95 %-CI 1,28-7,06) und mütterliches Rauchen zur Geburt (OR 2,09; 95 %-CI 1,02-4,29) erhöhen das Risiko von Kindern an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, insbesondere an einem Morbus Crohn zu erkranken ebenfalls (43).

In einer Metaanalyse von 17 Studien konnte belegt werden, dass Stillen protektiv zur Entstehung eines Morbus Crohn (OR 0,67; 95 %-CI-0,52-0,86) und in

geringerem Maße auch zur Colitis ulcerosa (OR 0,77; 95 %-CI 0,61-0,96) wirkt (44). Weitere Ernährungsfaktoren wurden untersucht, es wurde jedoch kein einheitlicher Zusammenhang beobachtet.

Für die Appendektomie konnten mehrere Studien eine inverse Beziehung zur Colitis ulcerosa darlegen. In einer Metaanalyse wurde ein um 2/3 erniedrigtes Risiko für die Entstehung einer Colitis ulcerosa nach Appendektomie gefunden (46). Eine präventive Appendektomie für Familienangehörige von Patienten mit einer Colitis ulcerosa ist nach den Autoren jedoch nicht indiziert: die Appendizitis selbst wird als risikomindernder Faktor angesehen (47).

Weitere mögliche Erklärungsansätze der Ätiologie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind intestinale Infektionen. Eine Studie aus dem Jahre 1979 bei Erwachsenen und Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigte einen scheinbaren Zusammenhang zu Enteritisinfektionen im Kindesalter (51). Eine spätere Metaanalyse konnte diesen Zusammenhang jedoch nicht belegen (52). Maserninfektionen und die Masernimpfung wurden ebenfalls mit der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Zusammenhang gebracht und immer wieder kontrovers diskutiert. Dies scheint jedoch keine Rolle zu spielen (53). Auch für weitere pathogene Keime wie *Mycobacterium paratuberculosis* oder Yersinien konnte keine kausale Beziehung gefunden werden (49).

Die Bedeutung von Antibiotika in der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde ebenfalls diskutiert. 2010 fanden Grieci et al. in einer Studie im Rahmen des nordamerikanischen Registers für chronisch entzündliche Darmerkrankungen ein fast verdreifachtes Risiko an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken, wenn Kinder vor dem 2. Lebensjahr mindestens einmal Antibiotika erhielten (54). Es ist jedoch fraglich, ob dies eine Kausalität darstellt, da eventuell Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bereits vor Ausbruch der Erkrankung häufiger Antibiotika erhalten.

Weitere Faktoren wie die Familiengröße, die Geburtsreihenfolge, eine Kindestagesstättenunterbringung oder die Toilettenhygiene wurden ebenfalls in

mehreren Studien untersucht, es fanden sich jedoch auch hier keine einheitlichen Ergebnisse (53).

### **1.3 Klinische Symptome**

Die klinische Symptomatik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen kann sehr variabel sein. Leitsymptome des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa sind Bauchschmerzen und Durchfälle. Die Bauchschmerzen beim Morbus Crohn sind öfter im rechten Unterbauch lokalisiert auf Grund der entzündlichen Veränderungen des terminalen Ileums und proximalen Kolons. Bei der Colitis ulcerosa werden Bauchschmerzen häufiger im Unterbauch vor oder während der Defäkation angegeben. Weitere klinische Unterschiede sind Gewichtsverlust und perianale Läsionen, die vor allem beim Morbus Crohn auftreten. Dagegen sind bei der Colitis ulcerosa blutige Stühle öfter zu beobachten. Da im Kindes- und Jugendalter Wachstum und Entwicklung eine zentrale Rolle spielen, bestehen hier ebenfalls wesentliche Unterschiede zur Symptomatik von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Erwachsenenalter. So findet sich bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn häufiger eine Wachstumsverzögerung oder ein verspäteter Pubertätsbeginn. Oftmals sind die Symptome zunächst uncharakteristisch und vieldeutig. Insbesondere beim isolierten Dünndarmbefall kann es durch eine verspätete Diagnosestellung zum anhaltenden Körperlängendefizit kommen (71).

Auf Grund der transmuralen Entzündung stellen Fisteln, Fissuren und Abszesse beim Morbus Crohn eine häufige Komplikation dar. Entzündliche oder fibrotische Stenosen können beim Morbus Crohn in jedem Abschnitt des Gastrointestinaltraktes auftreten.

Das Risiko für die Entstehung kolorektaler Karzinome ist bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erhöht. Risikofaktoren sind ein früher Krankheitsbeginn, eine positive Familienanamnese bezüglich kolorektaler Karzinome und das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (76).

Extraintestinale Komplikationen können der intestinalen Symptomatik vorausgehen und treten beim Morbus Crohn häufiger auf. Betroffen sind vor allem Gelenke, Haut, Skelett, Schleimhaut, Leber, Pankreas, Auge und Harntrakt. Einen

Überblick der extraintestinalen Komplikationen gibt Tabelle 1. Es gibt jedoch keine einheitliche Nomenklatur. Einige Autoren zählen auch Wachstumsverzögerung, Fieber, Gewichtsverlust und Anämie zu den extraintestinalen Symptomen.

Tabelle 1: Extraintestinale Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

<b>Lokalisation</b>	<b>Manifestationen</b>
Gelenke	Arthralgien Arthritis Sakroileitis Ankylosierende Spondylarthritis Osteoporose
Augen	Iritis Uveitis Episkleritis
Haut	Erythema nodosum Pyoderma gangraenosum
Leber, Pankreas und Gallenwege	Autoimmunhepatitis Transaminasenerhöhung Fettleber Primär biliäre Zirrhose Pankreatitis Primär sklerosierende Cholangitis Cholezystolithiasis Overlap-Syndrom (PSC/AIH)
Mund und Lippen	Aphthöse Stomatitis Cheilitis granulomatosa Gingivitis
Nieren	Nephrolithiasis (Oxalat, Urat, Phosphat) Amyloidose
Vaskuläres System	Thrombembolische Ereignisse

Arthritiden stellen mit 17 % bis 39 % die häufigsten extraintestinalen Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar (72). Die primär sklerosierende Cholangitis tritt häufiger im Rahmen einer Colitis ulcerosa auf (73). Auch die Autoimmunhepatitis und das PSC/AIH Overlap-Syndrom sind eher mit einer Colitis ulcerosa assoziiert (74). Dagegen kommen eine Cholezystolithiasis (68) sowie die Cheilitis granulomatosa und aphthöse Stomatitis eher beim Morbus Crohn vor. Hinsichtlich der Osteoporose besteht einerseits ein primär erhöhtes Risiko für Patienten mit Morbus Crohn und andererseits ein erhöhtes Risiko durch die medikamentöse Therapie, insbesondere die Glukokortikoidapplikation (75).

## **1.4 Diagnostik**

Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung kann bei entsprechender Anamnese und Klinik sowie pathologischen Laborparametern und sonographischen Befunden vermutet werden, die endoskopische Diagnostik einschließlich histologischer Untersuchungen von Gewebeproben stellt jedoch den Goldstandard der Diagnostik dar.

### **1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

In der Anamnese sollte die Dauer und Art der Durchfälle, Bauchschmerzen, Fieber, Gewichtsabnahme und Wachstumsstillstand erfragt werden. Weiterhin sind extraintestinale Symptome wie orale Aphten oder Gelenkschmerzen zu eruieren. Die klinische Untersuchung beinhaltet die Inspektion von Haut- und Schleimhäuten sowie der Anogenitalregion. Die Palpation des Abdomens mit Erfassung eventueller Resistenzen, der Gelenkstatus sowie die Bestimmung des Pubertätsstadiums nach Tanner sind weitere wichtige Kriterien.

### **1.4.2 Labordiagnostik**

Zur Beurteilung der akuten und chronischen Entzündungsaktivität haben sich die Bestimmung von CRP-Konzentration, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Differenzialblutbild (Anämie, Thrombozytose, Leukozytose) und Albuminkonzentration bewährt. Weiterhin sollten Leber-, Nieren- und Pankreaswerte beurteilt werden. Die Stuhlentzündungsparameter Calprotectin oder Laktoferrin können bei akuter Entzündung erhöht sein. Differenzialdiagnostisch sollten infektiöse Ursachen mittels Blut- und mikrobiologischen Stuhluntersuchungen ausgeschlossen werden. Immunologische Marker können einen Wegweiser darstellen, sind jedoch keinesfalls beweisend für das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Die am besten untersuchten Antikörper sind p-ANCA und ASCA. So ist eine Colitis ulcerosa in 45-82 % der Fälle mit positiven p-ANCA assoziiert. Dieser Antikörper wird jedoch bei ca. 10 % der Morbus Crohn-Patienten

gefunden. ASCA sind in 49-60 % beim Morbus Crohn und bei der Colitis ulcerosa in 10-15 % feststellbar (77). Antikörper gegen Pankreasazinuszellen (PAK) sind häufiger beim Morbus Crohn während Becherzellantikörper (BAK) häufiger bei der Colitis ulcerosa nachzuweisen sind. Weitere Antikörper gegen bakterielle Antigene wie gegen Escherichia Coli (E. coli outer Membrane Porin C, Anti-OMPc), gegen Pseudomonas fluorescens (Anti-I2), und Antiflagellin (Anti-cBir 1) sind häufiger beim Morbus Crohn zu sehen. Neuere Anti-Glykan-Antikörper wie ALCA, ACCA, AMCA und gASCA sind ebenfalls eher mit einem Morbus Crohn assoziiert (78).

### **1.4.3 Bildgebung**

Bildgebende Verfahren wie die Sonographie können den Verdacht einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhärten. Veränderungen der Darmwanddicke, der Durchblutung im terminalen Ileum und linksseitigen Kolon sind hierbei wegweisend. Zur Darstellung eines Dünndarmbefalls wurde früher eine Magen-Darm-Passage mit Kontrastmittel genutzt. Zunehmende Bedeutung hat heute jedoch eine Sellink-Magnetresonanztomographie durch exaktere Darstellung des Dünndarmes, von Abszessen oder Fistelungen. Eine Computertomographie spielt auf Grund der Strahlenbelastung bei pädiatrischen Patienten eine untergeordnete Rolle.

### **1.4.4 Endoskopie**

Die Endoskopie ist für die Diagnosesicherung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung unumgänglich. Die makroskopische und histologische Beurteilung erlaubt die Zuordnung der Erkrankungsform sowie die Beurteilung der Krankheitsaktivität. Diskontinuierliche entzündliche Schleimhautveränderungen sowie sogenannte skip-lesions, Areale entzündlicher neben gesunder Schleimhaut, sind für einen Morbus Crohn charakteristisch. Aphten, Ulcerationen, ein Plastersteinrelief und sichtbare Strikturen beziehungsweise Stenosen sind ebenfalls für einen Morbus Crohn wegweisend. Bei der Colitis ulcerosa finden sich eine kontinuierlich entzündete Schleimhaut mit Kontaktvulnerabilität und bei

längerem Befall Ulcera, Hustrenverlust, Pseudopolypen und Wandstarre. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten kann bei pädiatrischen Patienten das Rektum ausgespart sein, häufiger ist eine Pankolitis zu sehen. Histologisch findet man beim Morbus Crohn eine transmurale, disproportionierte und diskontinuierliche Entzündung. Der Nachweis von epitheloidzelligen Granulomen ist für den Morbus Crohn charakteristisch, jedoch nicht beweisend. Bei der Colitis ulcerosa findet sich eine mukosale, proportionierte und kontinuierliche Entzündung sowie Kryptenabszesse. Die endgültige Diagnosestellung sollte jedoch in Zusammenschau aller Befunde erfolgen, die Histologie liefert lediglich einen Wegweiser.

Ein neueres diagnostisches Werkzeug ist die Videokapselendoskopie. Hier kann der gesamte Dünndarm dargestellt, jedoch keine Biopsien entnommen werden. Die Videokapselendoskopie ist im Gegensatz zur Doppelballonenteroskopie weniger invasiv und erfordert keine Sedierung. Kontraindikationen sind unter anderem Stenosen im Magen-Darm-Trakt, die eine Passage der Kapsel behindern können. Bereits bei Kindern ab 11,5 kg wurde eine Videokapselendoskopie erfolgreich durchgeführt (80). Mit Hilfe einer auflösbaren Pilotkapsel, der sogenannten Patency Kapsel, kann die Durchgängigkeit im Vorfeld geprüft werden.

Im Jahr 2005 veröffentlichte die ESPGHAN die Porto-Kriterien mit Diagnostikempfehlungen für pädiatrische Patienten. Alle Kinder mit dem Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung sollten zur Diagnosesicherung eine komplette Ileokoloskopie und Gastroskopie mit Stufenbiopsien erhalten. Weiterhin wird mit Ausnahme von Patienten mit definitiver Colitis ulcerosa eine Dünndarmdarstellung empfohlen. Die Diagnose einer Colitis indeterminata sollte nicht vor Durchführung der gesamten Diagnostik gestellt werden (79).

### **1.5 Therapie**

Eine optimale Behandlung von Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen besteht in einer langfristigen persönlichen Betreuung durch versierte Kindergastroenterologen. Hierbei steht nicht nur die somatische Therapie

im Mittelpunkt, die psychische Situation der Patienten und deren Familien muss ebenso berücksichtigt werden.

Ziel der Therapie ist die Remission der Erkrankung mit der Ermöglichung einer altersgerechten somatischen und psychosozialen Entwicklung.

Die Zukunft gehört einer individualisierten Therapie mit dem Ziel der möglichst raschen Mukosaheilung. Von dieser Idealvorstellung ist die gegenwärtige Medizin noch weit entfernt.

Eine kausale Behandlung ist nicht möglich, folglich kommen verschiedene hauptsächlich immunsuppressive Medikamente und bei fortgeschrittener Erkrankung auch chirurgische Interventionen zum Einsatz. Eine besondere Bedeutung in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankung im Kindesalter hat die Ernährungstherapie.

Je nach Krankheitsaktivität und Lokalisation werden Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin), Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) und Glukokortikoide in verschiedenen Darreichungsformen angewendet. In den letzten Jahren wurde die Therapie durch Biologika deutlich verbessert. Hierzu zählen TNF-Alpha-Antikörper wie Infliximab (Remicade) oder Adalimumab (Humira). Adalimumab ist bisher für Patienten unter 18 Jahren nicht zugelassen. Infliximab kann bei erwachsenen Patienten und Kindern ab 6 Jahren mit einem therapieresistentem mittelschweren bis schweren Verlauf eines Morbus Crohn angewandt werden. Hyams et al. bewiesen auch bei Kindern mit Colitis ulcerosa die Wirksamkeit und Zuverlässigkeit von Infliximab ab dem 6. Lebensjahr (81). Seit 2012 ist Infliximab auch bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr mit einer schweren aktiven Colitis ulcerosa zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie (inkl. Glukokortikoide und Thiopurine) unzureichend ansprachen. Bisher galt, dass die Indikation auf Grund der möglichen Nebenwirkungen wie anaphylaktischen Reaktionen, Infektionen und dem potentiellen Risiko maligner und lymphoproliferativer Erkrankungen, insbesondere hepato-splener T-Zell-Lymphome bei Adoleszenten und jungen erwachsenen Männern genau abgewägt werden sollte. Inzwischen wird der frühzeitige Beginn mit Biologika diskutiert, um irreversible Schleimhautschäden zu vermeiden.

Ciclosporin A kann bei einem schweren akuten Schub als Versuch des Organerhaltes bei einer Colitis ulcerosa eingesetzt werden (82).

Für Methotrexat konnte bei Kindern mit Morbus Crohn, bei denen Azathioprin ineffektiv war ein positiver therapeutischer Effekt nachgewiesen werden (83; 84).

Als adjuvante Therapie haben Antibiotika wie Metronidazol und Ciprofloxacin zur Remissionsinduktion bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen insbesondere beim Morbus Crohn einen Stellenwert. Neuere Studien belegen ebenfalls einen therapeutischen Effekt für Rifaximin (85).

Probiotika insbesondere E. coli Nissle und VSL#3<sup>®</sup> können adjuvant bei der Colitis ulcerosa mit leichter bis mittlerer Aktivität als remissionsinduzierende und -erhaltende Therapie eingesetzt werden (86). Die Studienlage zur Effektivität und Zuverlässigkeit bei Kindern ist allerdings sehr rar (87).

Weitere Therapieoptionen sind unter anderen Helminthen (*Trichuris suis*), die Leukozytenapherese und selektive Adhäsions-Molekülinhibitoren. Der Stellenwert dieser Therapien ist jedoch noch umstritten und es bedarf weiterer Studien.

Die Ernährungstherapie mit einer flüssigen kommerziellen Formulanahrung ist im Gegensatz zu Erwachsenen bei Kindern mit Morbus Crohn gut etabliert. Dziechciarz et al. zeigte in einer Metaanalyse aus 11 Studien bei Kindern einen vergleichbaren Effekt zu Prednisolon (88). Neben der Remissionsinduktion hat die Therapie gleichzeitig einen positiven Effekt auf den Ernährungsstatus und Wachstum ohne Nebenwirkungen. Die ausschließliche enterale Ernährung über einen Zeitraum von 6 bis 8 Wochen, teilweise über eine nasogastrale Sonde stellt bei Kindern und Jugendlichen jedoch einen die Lebensqualität mindernden Faktor dar (89).

## **2. AUFGABENSTELLUNG**

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden schon im 17. Jahrhundert beschrieben. Dennoch waren diese Erkrankungen selten und betrafen vermutlich nahezu ausschließlich das Erwachsenenalter. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenz von CED beobachtet, der nicht allein durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten erklärbar ist. In den frühen 80er Jahren erkrankten insbesondere in westeuropäischen Ländern auch Kinder und Jugendliche an chronischen

Entzündungen des Magen-Darm-Kanales. In verschiedenen epidemiologischen Studien wurde ein Nord-Süd-Gefälle beschrieben.

Die Inzidenz und Prävalenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden in vielen Studien untersucht und weltweit unterschiedlich gefunden (55).

In einer europäischen Studie wurden die Daten von 20 CED-Zentren prospektiv im Zeitraum von 1991 bis 1993 ausgewertet. Eingeschlossen waren alle Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ab dem 15. Lebensjahr. Die höchste Morbus-Crohn-Inzidenz wurde mit 9,2/100.000 Patienten in Maastricht/Niederlande und in Amiens/Nordwestfrankreich, die niedrigste Inzidenz mit 0,9/100.000 Patienten in Ioannina/Nordwestgriechenland gefunden. Die höchste Colitis-ulcerosa-Inzidenz wurde mit 24,5/100.000 Patienten in Reykjavik/Island, die niedrigste mit 1,6/100.000 in Almada/Südportugal gemessen (57).

Die erwarteten deutlichen Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit zwischen nördlichen und südlichen Studienzentren zeigten sich nicht. In einigen südlichen europäischen Ländern wurden ähnlich hohe Inzidenzraten wie im Norden Europas beobachtet, beispielsweise in Heraklion/Kreta mit einer CU-Inzidenz von 16,6/100.000. Die Autoren vermuteten, dass chronisch entzündliche Darmerkrankungen auch im südlichen Europa weiter zunehmen werden während sich die Inzidenz der CED im Norden Europas stabilisiert (57).

Für Deutschland ist die Datenlage zur Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen rar. Bekannt sind Studien zur Inzidenz von CED bei Erwachsenen aus Marburg im Zeitraum 1962 bis 1975 (91), aus Tübingen von 1970 bis 1984 (92) sowie aus Mühlheim und Essen von 1980 bis 1995 (93; 94). Die aktuellsten Daten zur Inzidenz der CED in Deutschland, in der auch Kinder und Jugendliche inkludiert sind stammen aus der Oberpfalz im Zeitraum 2004 bis 2006 (65). In dieser Untersuchung betrug die CED-Inzidenz bei Kindern und Erwachsenen 11,0/100.000, die MC-Inzidenz 6,6/100.000 und die CU-Inzidenz 3,9/100.000. Bisher wurden jedoch noch keine Daten zur Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland veröffentlicht.

Somit beschäftigte sich die vorliegende Arbeit zunächst mit der Zusammenstellung der bisher noch nicht vollständig aufgearbeiteten und unveröffentlichten Daten des sächsischen Registers für Kinder und Jugendliche mit CED im Zehnjahreszeitraum 2000 bis 2009.

Es konnte vermutet werden, dass nicht alle Kinder und Jugendliche durch das sächsische Register erfasst wurden, da bisher ausschließlich Kinderärzte an dem Register beteiligt sind. Damit bestand die nächste Aufgabe der Arbeit darin, durch Ermittlung aller jungen Patienten mit CED, die bei gastroenterologisch tätigen Internisten in Leipzig behandelt wurden, die Vollständigkeit des Registers in einer definierten Region zu überprüfen. Dazu wurden im Rahmen dieser Promotionsarbeit alle in Leipzig betreuten Patienten des Zeitraumes 2005 bis 2009 erfasst, bei denen bis zum 26. Lebensjahr die Diagnose einer CED durch einen gastroenterologisch tätigen Internisten gestellt wurde. Die Informationen dieser zweiten Datenquelle dienen dem Vergleich und gegebenenfalls der Ergänzung der Daten des Sächsischen CED-Registers und sollten letztlich zur Ermittlung der tatsächlichen CED-Inzidenz im Kindes- und Jugendalter für die Stadt Leipzig führen.

Bei den regelmäßig stattfindenden internen Auswertungen des Sächsischen Registers für Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde bisher immer über ein Abknicken der Inzidenzkurve jenseits des 15. Lebensjahres berichtet. Auch in anderen pädiatrischen Studien wurde eine fallende Inzidenz im späteren Jugendalter beobachtet (9; 99; 102; 104; 105; 115). Durch Einbeziehung der Daten aus der zweiten Datenquelle sollte die Altersverteilung der Inzidenz bis zum 18. Lebensjahr für die Stadt Leipzig exakt bestimmt und die Beobachtung einer abfallenden Inzidenzkurve korrigiert oder bestätigt werden.

Zuletzt sollte die These einer möglicherweise verlängerten diagnostischen Latenz bei Adoleszenten mit Hilfe der zweiten Datenquelle überprüft werden. Diese These wurde durch Einzelfallberichte im Gespräch mit internistischen Kollegen aufgestellt. Als Begründung wurde dabei angeführt, dass die Adoleszenz als sehr sensible Lebensphase mit beruflicher und sozialer Identitätsfindung nur wenig Raum für eine Krankheitseinsicht lässt. Möglicherweise begann die Erkrankung in einigen Fällen vor dem 18. Lebensjahr, wurde aber erst deutlich später im Erwachsenenalter, jenseits des 18. Lebensjahres diagnostiziert.

### **3. PATIENTEN UND METHODEN**

#### **3.1 Sächsisches Register für Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Im Jahr 2000 gründeten Leipziger Kindergastroenterologen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biometrie (IMB) der medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden das Sächsische Register für Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED-Register). Ein entsprechender Antrag an die Ethikkommission der Universität Leipzig wurde ohne Einwände bewilligt.

Wissenschaftliches Ziel war die prospektive flächendeckende Erhebung valider epidemiologischer Daten zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Sachsen bei Kindern und Jugendlichen (Sachsen Fläche 18.415 km<sup>2</sup>, Stand 2010 ca. 4,15 Mio. Einwohner, ca. 550.000 Kinder).

Seit 2000 meldeten alle 31 Kinderkliniken Sachsens an das Sächsische CED-Register für Kinder und Jugendliche. Bei jeder ambulanten oder stationären Vorstellung eines Patienten mit CED in einer der sächsischen Kinderkliniken wurden standardisierte Meldebögen von den jeweils betreuenden Ärzten ausgefüllt und anschließend an das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie Dresden per Fax oder Post gesandt. Seit 2009 wurden die Meldebögen nur noch auf dem Postweg übermittelt, weil die teilweise schlechte Faxqualität umfangreiche Nachfragen erforderte. Die Daten wurden mittels der Software TELEFORM und entwickelter Software des Institutes für Medizinische Informatik und Biometrie durch eine Dokumentationsassistentin in eine Datenbank eingefügt. Vertreter aller teilnehmenden sächsischen Kliniken trafen sich seit 2000 regelmäßig zweimal jährlich zum Erfahrungsaustausch und zur internen Weiterbildung.

Zum Zeitpunkt der Datenzusammenstellung für diese Arbeit waren die Meldungen der Jahre 2010 bis 2011 an das Sächsische CED-Register noch unvollständig. Im Interesse valider epidemiologischer Aussagen wurden deshalb ausschließlich die Meldedaten des Zehnjahreszeitraums 2000 bis 2009 für die Datenanalyse berücksichtigt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Gesamtzahl der Patienten mit CED, die im Zeitraum 2000-2009 an 31 Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin Sachsens betreut wurden. Einige Patienten wurden im untersuchten Zeitraum in mehreren Kliniken/Praxen betreut, in der Tabelle aber nur einmal einem Zentrum zugeordnet.

Klinik	Ort	Patienten 2000-2009
Universitätsklinikum C. G. Carus der TU Dresden	Dresden	142
Klinikum St. Georg gGmbH	Leipzig	116
Universitätsklinikum Leipzig AöR	Leipzig	55
Klinikum Chemnitz gGmbH	Chemnitz	51
HELIOS Vogtland-Klinikum Plauen	Plauen	49
Oberlausitz-Kliniken gGmbH	Bautzen	39
HELIOS Klinikum Aue	Aue	19
Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt	Dresden	11
Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau gGmbH	Zwickau	12
Klinikum Oberlausitzer Bergland gGmbH	Zittau	8
Städtisches Klinikum Görlitz gGmbH	Görlitz	10
HELIOS Krankenhaus Leisnig	Leisnig	12
DRK Krankenhaus Chemnitz-Rabenstein	Chemnitz	6
Lausitzer Seenland Klinikum GmbH	Hoyerswerda	4
Kliniken Erlabrunn gGmbH	Breitenbrunn/Erlabrunn	6
Elblandkliniken Riesa-Großenhain gGmbH	Riesa	3
EKA Erzgebirgsklinikum Annaberg gGmbH	Annaberg-Buchholz	4
Klinikum Obergöltzsch Rodewisch	Rodewisch	3
Kreiskrankenhaus Freiberg gGmbH	Freiberg	0
HELIOS Klinikum Borna	Borna	1
Elblandkliniken Meißen GmbH&Co. KG	Meißen	2
Weißeritztal-Kliniken GmbH	Freital	2
Pleißental-Klinik GmbH	Werdau	1
Kreiskrankenhaus "Johann Kentmann" gGmbH	Torgau	3
Klinikum Chemnitz gGmbH	Mittweida	1
Kreiskrankenhaus Rudolf Virchow gGmbH	Glauchau	3
Klinikum Pirna GmbH	Pirna	1
DRK Krankenhaus Lichtenstein	Lichtenstein	0
Muldentalkliniken gGmbH	Wurzen	1
Kreiskrankenhaus Weißwasser	Weißwasser	0
Sächsisches Krankenhaus Hubertusburg	Wernsdorf	0
<b>Gesamt Sächsische Kinderkliniken</b>		<b>565</b>

2004 wurde CEDATA-GPGE® durch die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) gegründet. CEDATA® übernahm die Meldebögen des Sächsischen CED-Registers und entwickelte sie weiter. Die geringfügig veränderten Bögen erlaubten eine Einbeziehung der bis dahin

erhobenen Daten. Nachdem CEDATA® in München arbeitete, wurde es ab 01.10.2010 an der Universitätskinderklinik Gießen (Direktor Prof. K.-P. Zimmer) geführt. Bisher beteiligten sich an dieser wichtigsten Initiative der GPGE ca. 90 Kinderkliniken aus Deutschland und Österreich. Die Daten des Sächsischen CED-Registers wurden seit 2008 parallel an CEDATA® übermittelt. Gleichzeitig behielt das Sächsische CED-Register seine Eigenständigkeit. Epidemiologische Untersuchungen sind nur möglich, wenn eine definierte Region vollständig an der Erhebung teilnimmt. Das trifft in Deutschland ausschließlich auf das Sächsische CED-Register zu. Die sächsischen Daten wurden im Gegensatz zu CEDATA® ohne zeitliche Unterbrechungen erfasst. Anfang 2009 wurden erneut neue Meldebögen in Abstimmung mit der GPGE eingeführt (siehe Anhang). Diese beinhalten nun den vollen Patientenbezug (Krankenversichertendaten) unter Berücksichtigung der Datenschutzbestimmungen (Datenschutz- und neues Ethikvotum). Zuvor wurden die Patienten anonymisiert gemeldet (jeweils die ersten beiden Buchstaben des Vor- und Nachnamens, Geschlecht, Geburtsdatum, Postleitzahl).

In halbjährlichen Abständen erhielten die sächsischen Kinderkliniken Meldebestätigungen zum Datenabgleich. Kliniken, die keine Patienten mit CED betreuten, wurden gebeten „Nullmeldungen“ an das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zu senden.

In die Auswertung der Daten für diese Arbeit gingen der Erstmeldebogen sowie der erste Dokumentationsbogen der Patienten ein (siehe Anhang).

Prinzipiell wurden nur Patienten mit einer endoskopisch gesicherten CED in die Auswertung aufgenommen. Auf Grund der unterschiedlichen Meldebögen während des Zehnjahreszeitraums, mit initial nicht differenzierter Erfragung einer Gastroskopie und Koloskopie war eine genaue Angabe der stattgefundenen endoskopischen Untersuchungen nicht möglich.

Die Einteilung der Lokalisation bei Diagnosestellung wurde anhand der Montreal-Klassifikation vorgenommen (siehe Tabelle 3 und 4) (90).

Tabelle 3: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Silverberg (90).

<b>Montreal-Klassifikation Lokalisation CU</b>		
<b>Typ</b>	<b>Ausdehnung</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>E1</b>	Rektum	Ulzerative Proktitis
<b>E2</b>	distal der linken Flexur	Linksseitenkolitis
<b>E3</b>	proximal der linken Flexur	ausgedehnte Kolitis

Tabelle 4: Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn nach Silverberg (90).

<b>Montreal-Klassifikation MC</b>	
<b>Typ</b>	<b>Lokalisation</b>
<b>L1</b>	Ileum
<b>L2</b>	Kolon
<b>L3</b>	Ileokolisch
<b>L4</b> (kann zu L1-L3 addiert werden)	Oberer Gastrointestinaltrakt
<b>Erkrankungsverhalten</b>	
<b>B1</b>	weder Striktur noch Fistel
<b>B2</b>	Striktur
<b>B3</b>	Fistel
<b>p</b>	perianale Erkrankung

Zur Inzidenz- und Prävalenzberechnung sowie der Berechnung der bevölkerungsbezogenen Geschlechterverteilung wurden die Bevölkerungsdaten Sachsens der Jahre 2000 bis 2009 vom Statistischen Landesamt des Freistaates Sachsen bezogen.

### 3.2 In Leipzig betreute Patienten mit CED bis zum 26. Lebensjahr

Im Zeitraum April 2010 bis März 2012 wurden im Rahmen der Promotionsarbeit alle internistischen Gastroenterologen Leipzigs besucht, die in eigener Niederlassung oder in Kliniken endoskopische Untersuchungen durchführen. Es sollten alle Patienten bis zum 26. Lebensjahr erfasst werden, bei denen im

Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2009 die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt wurde (siehe Tabelle 5).

Für diese Untersuchung lag ein Ethikvotum der Universität Leipzig vor.

Tabelle 5: Übersicht der Patienten, bei denen im Zeitraum 2005 bis 2009 eine CED bis zum 26. Lebensjahr erstdiagnostiziert und in einer der gastroenterologisch tätigen Kliniken oder Praxen betreut wurden. Zahlen in Klammer: zusätzliche Patienten, welche bereits an das Sächsische CED-Register gemeldet wurden.

	<18 Jahre	18-25 Jahre	gesamt
<b>Kliniken</b>			
Evangelisches Diakonissenkrankenhaus Leipzig	2	1	3
St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig	0	10	10
St. Georg gGmbH Leipzig (inkl. MKW und RKK)	0	4	4
Park-Krankenhaus Leipzig	1	7	8
Universitätsklinikum Leipzig AöR	1	22	23
<b>Praxen</b>			
Dr. Cornelia Franke	2	8	10
Dr. Lutz Pluta	0	7	7
Dres. Kuchta, Wegner, Prof. Schiefke	2 (+2)	54	56 (+2)
Dres. Teich, Dietmann, Klugmann, Borkenhagen, Bauer	6 (+5)	56	62 (+5)
Dr. Michael Waizmann	1 (+1)	4	5 (+1)
Dres. Wiesenhaken, Bauer, Jungnickel	4	29	33
<b>gesamt</b>	<b>19 (+8)</b>	<b>202</b>	<b>221 (+8)</b>

Die Tabelle spiegelt nicht die exakte Anzahl der insgesamt betreuten Patienten mit CED in den einzelnen Kliniken und Praxen wider, da einige Patienten den behandelnden Arzt wechselten. Deshalb wurden diese Patienten zur Vermeidung von Doppelzählungen willkürlich dem von der Promovendin zuerst besuchten Arzt zugeordnet.

Im Zeitraum 2005 bis 2009 wurde in den internistischen Praxen und Kliniken Leipzigs bei 229 jungen Patienten bis zum Alter von 25 Jahren eine CED diagnostiziert. Davon waren 8 Patienten bereits dem CED-Register gemeldet. Es waren 19 Patienten bei Diagnosestellung jünger als 18 Jahre. Diese Patienten mit CED wurden bei der Berechnung der tatsächlichen Inzidenz für die Stadt Leipzig

berücksichtigt (zweite Datenquelle Leipzig, Kapitel 4.3). Somit wurden 202 in Leipzig betreute junge Erwachsene mit CED im Alter von 18 bis 25 Jahren analysiert.

Folgende Daten wurden von den jungen Patienten mit CED im Alter von 18 bis 25 Jahren erfasst:

- Die ersten beiden Buchstaben des Familiennamens
- Die ersten beiden Buchstaben des Vornamens
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Wohnort
- Datum der Diagnosestellung
- Zeitpunkt des Auftretens der ersten Krankheitssymptome
- Diagnose (MC, CU, CI)
- Untersuchungen (Ösophagogastroduodenoskopie, Koloskopie, Dünndarmdarstellungen)
- Lokalisation der CED bei Diagnosestellung

Die Diagnosen Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Colitis indeterminata resultierten aus der kritischen Zusammenschau der endoskopischen Untersuchungen einschließlich der Histologie und gegebenenfalls weiteren bildgebenden Untersuchungen durch die behandelnden Ärzte. In die Untersuchung wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, bei denen die CED durch endoskopische Diagnostik gesichert wurde.

Eine Koloskopie wurde bei allen 202 Patienten, eine Ösophagogastroduodenoskopie wurde bei 16 von 79 CU-Patienten (20,3 %), bei 84 von 108 MC-Patienten (77,8 %) und bei 9 von 15 CI-Patienten (60,0 %) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchgeführt.

Eine Dünndarmdarstellung erhielten 18 der 108 MC-Patienten (16,7 %), wobei eine Magnetresonanztomographie nach Sellink 15 MC-Patienten (13,9 %) und eine röntgenologische Dünndarmdoppelkontrastuntersuchung nach Sellink ein MC-Patient (0,9 %) bei Diagnosestellung erhielt. Eine Kapselendoskopie bei Diagnosestellung wurde bei 2 MC-Patienten durchgeführt (1,9 %).

Die Einteilung der Lokalisation der CED bei Diagnosestellung erfolgte nach der Montreal-Klassifikation (90).

### 3.3 Sächsisches CED-Register und zweite Datenquelle Leipzig

#### 3.3.1 Sächsisches CED-Register

In den Jahren 2005 bis 2009 wurden von den pädiatrischen Behandlungszentren in Leipzig insgesamt 57 Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung dem CED-Register gemeldet.

Abbildung 1 zeigt einen Altersgipfel bei 15- und 16-jährigen Patienten mit CED.

Von den 57 aus Leipzig gemeldeten Patienten wohnten 23 Kinder und Jugendliche im Postleitzahlengebiet von Leipzig Stadt. Nur diese 23 Patienten gingen in die weitere Analyse ein. Ein Patient war bei Diagnosestellung 18 Jahre alt.

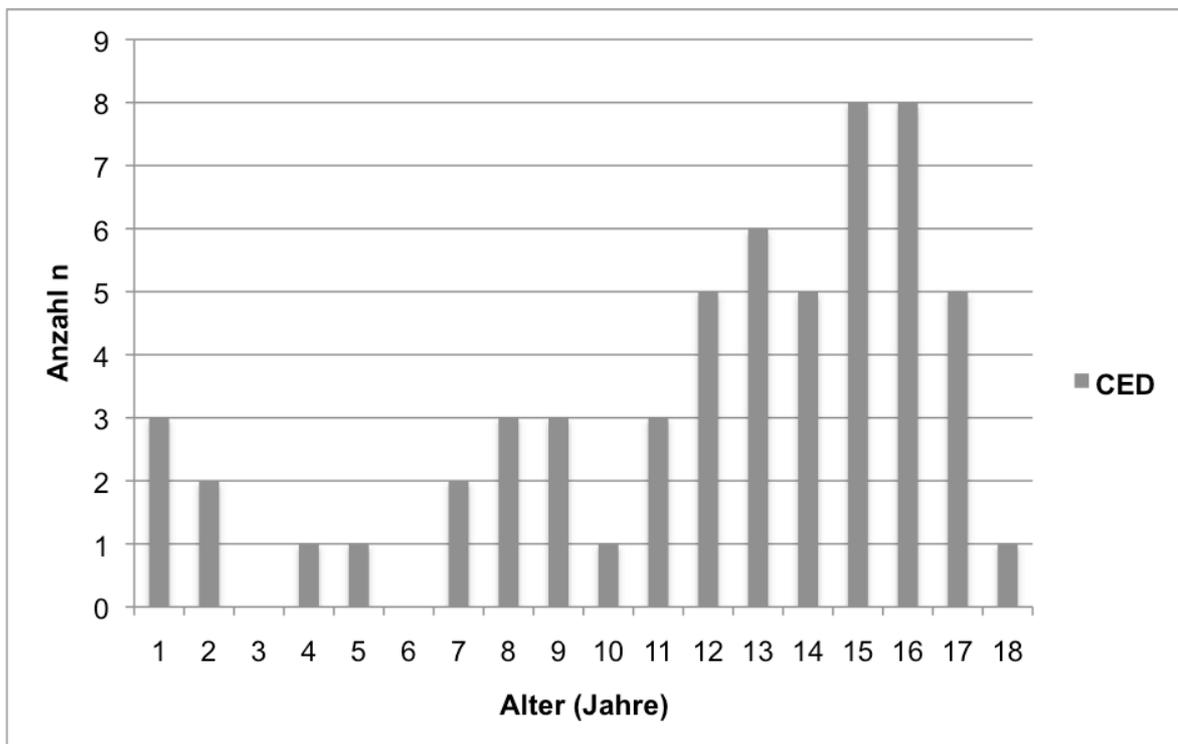


Abbildung 1: CED-Register Meldungen aus Leipzig, Altersverteilung bis 18 Jahre.

### **3.3.2 Zweite Datenquelle Leipzig**

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz von CED bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen basieren ausschließlich auf den Meldungen von gastroenterologisch tätigen Kinderärzten an das CED-Register. In dieser Arbeit sollte untersucht werden, in welcher Größenordnung Kinder und Jugendliche (Alter <18 Jahre) mit einer CED auch von Internisten betreut wurden. Da Internisten nicht Mitglieder des Sächsischen CED-Registers für Kinder und Jugendliche sind, ist nicht mit Meldungen an das Register zu rechnen, falls von ihnen Patienten mit CED im Kindes- oder Jugendalter betreut würden. Exemplarisch wurde die Situation in der Stadt Leipzig untersucht. Dabei zeigte sich, dass 19 Patienten unter 18 Jahren in internistischen Kliniken oder Praxen betreut wurden, von denen 13 in Leipzig lebten. Diese Kinder und Jugendlichen stellten die zweiten Datenquelle zur Komplettierung des Sächsischen Registers für Kinder und Jugendliche mit CED dar. Die Altersverteilung und Inzidenz im Sächsischen CED-Register konnte somit für die Leipziger Region korrigiert werden.

Die Bevölkerungsdaten der Stadt Leipzig in den Jahren 2005 bis 2009 wurden vom Statistischen Landesamt des Freistaates Sachsen bezogen.

Zur Bestimmung der tatsächlichen CED-Inzidenz der Stadt Leipzig wurden die Daten des Sächsischen CED-Registers und die Datenerhebung von jungen Patienten mit CED zusammen geführt.

### **3.3.3 Junge Patienten mit CED in Leipzig bis zum 26. Lebensjahr**

In der Leipziger Datenerhebung waren 19 der 221 Patienten mit CED (8,6 %) jünger als 18 Jahre, von denen 13 Patienten im Postleitzahlengebiet der Stadt Leipzig wohnten. Diese 13 Patienten wurden für die Berechnung der tatsächlichen CED-Inzidenz von Kindern und Jugendlichen in Leipzig berücksichtigt.

Im Postleitzahlengebiet Leipzig Stadt wohnten 137 der 202 Patienten, bei denen die Diagnose CED nach dem 18. Lebensjahr gestellt wurde. Diese 137 Patienten gingen in die Analyse der Inzidenz von Leipziger Patienten mit CED bis zum 26. Lebensjahr ein.

### **3.3.4 Sächsisches CED-Register und junge Patienten mit CED in Leipzig bis zum 26. Lebensjahr**

Es wurden somit insgesamt 173 Patienten für die Inzidenzberechnung der Stadt Leipzig eingeschlossen (CED-Register Leipzig: 23 Patienten; junge Patienten mit CED Leipzig: 13 Patienten <18 Jahre, 137 Patienten 18 bis 25 Jahre).

### **3.4 Software und statistische Analysen**

Die für diese Arbeit gewonnenen Daten wurden mittels Microsoft Excel (Mac OS) und SPSS 19 für Windows ausgewertet.

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit Methoden der deskriptiven Statistik. Als statistischer Test wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt (zweiseitig).

Zur Auswertung der diagnostischen Latenz in Abhängigkeit des Alters und der Lokalisation wurde der Kruskal-Wallis-Test (Rangsummentest für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben bei nicht normalverteilten Grundgesamtheiten), Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (Rangsummentest für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Grundgesamtheiten) und der Log-Rang-Test (nichtparametrischer Test zum Vergleich von Überlebensraten in zwei oder mehr unverbundenen Stichproben) eingesetzt. Zur weiteren Trendanalyse wurde der Jonkheere-Terpstra-Test angewandt (Test nach geordneten Alternativen bei unabhängigen Stichproben). Auch hier wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt (zweiseitig).

Die Inzidenz und Prävalenz wurde pro 100.000 Kinder und Jugendliche mit dem 95 %igen Konfidenzintervall (95 %-CI) angegeben. Dieses wurde nach der Wald-Gleichung kalkuliert.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 Sächsisches CED-Register im Zeitraum 2000 bis 2009

#### 4.1.1 Epidemiologie

##### 4.1.1.1 Patienten

Im Zeitraum von 2000 bis 2009 wurden 565 Kinder und Jugendliche mit CED in betreut und dem CED-Register gemeldet. In Sachsen lebten 503 Kinder und Jugendliche mit CED. Von 503 Patienten hatten 174 Patienten eine CU (34,6 %), 295 Patienten einen MC (58,6 %) und 34 Patienten eine CI (6,8 %; Abbildung 2).

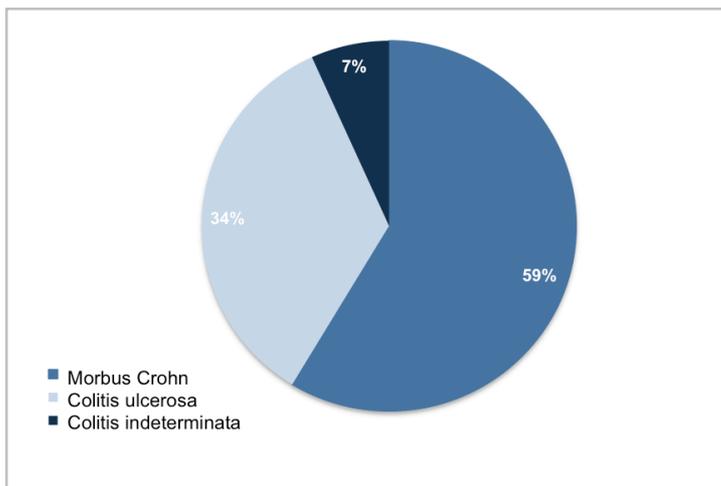


Abbildung 2: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Anteil von MC, CU und CI in Prozent.

In Abbildung 3 wurde die jährliche Erkrankungsrate im Zeitraum 2000 bis 2009 dargestellt. Die meisten Patienten (n = 65) wurden im Jahr 2004, die wenigsten Patienten in den Jahren 2007 und 2009 (jeweils n = 41) neu diagnostiziert. Nach 2004 beobachteten wir einen Rückgang der Anzahl gemeldeter neudiagnostizierter Patienten mit CED.

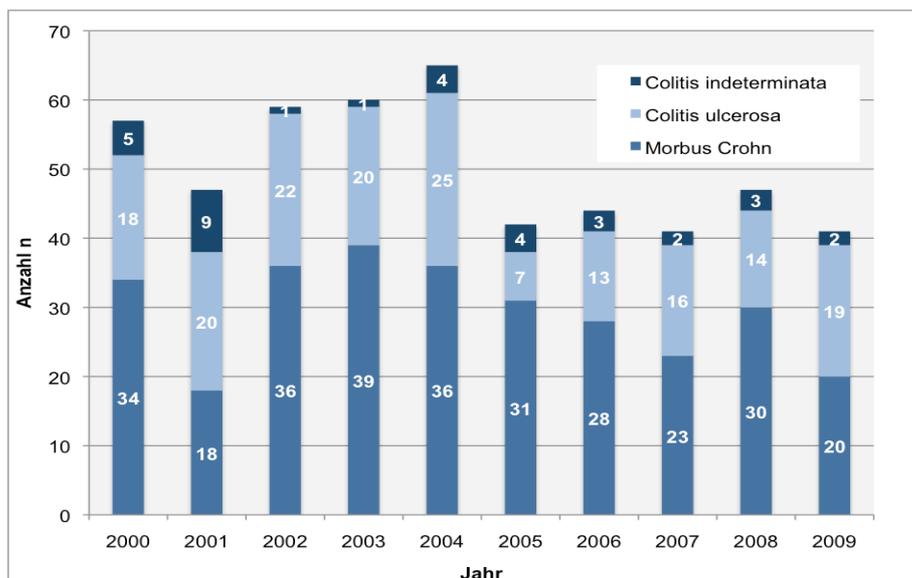


Abbildung 3: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Anzahl erstdiagnostizierter Kinder und Jugendlichen mit MC, CU und CI in den einzelnen Jahren.

#### 4.1.1.2 CED-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009

##### a) Durchschnittliche Inzidenz für CED, MC, CU und CI

In Sachsen erkrankten im Zeitraum 2000 bis 2009 im Durchschnitt 8,2/100.000 Kinder und Jugendliche neu an einer CED, das betraf im Durchschnitt 4,8 Patienten mit MC, 2,8 Patienten mit CU und 0,6 Patienten mit CI (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Durchschnittliche Inzidenz und Konfidenzintervalle der Inzidenz von CED, MC, CU und CI bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren.

	Anzahl n	Inzidenz/100.000	95 %-CI
<b>CED</b>	503	8,2	7,5-8,9
<b>Morbus Crohn</b>	295	4,8	4,3-5,4
<b>Colitis ulcerosa</b>	174	2,8	2,4-3,3
<b>Colitis indeterminata</b>	34	0,6	0,4-0,7

Durchschnittliche Anzahl Kinder und Jugendliche in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009: 612.013,4.

**b) Jährliche Inzidenz für CED, MC, CU und CI**

In Abbildung 4 und Tabelle 7 wurden die jährlichen Neuerkrankungen an CED pro 100.000 Kinder und Jugendliche (Alter < 18 Jahre) in Sachsen dargestellt (CED-Inzidenz). Die höchste CED-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen wurde im Jahr 2004 mit 10,6 Neuerkrankungen/100.000 Kinder beobachtet, danach war ein Rückgang und bis 2009 eine nahezu konstant bleibende Inzidenz der CED zu verzeichnen. Die meisten neuerkrankten CU-Patienten wurden im Jahr 2004 (4,1/100.000), die meisten MC-Patienten (6,1/100.000) im Jahr 2003 an das Register gemeldet. Die CI-Inzidenz wurde nahezu gleichbleibend in den Jahren 2000 bis 2009 mit 0,2 bis 1,3/100.000 bestimmt.

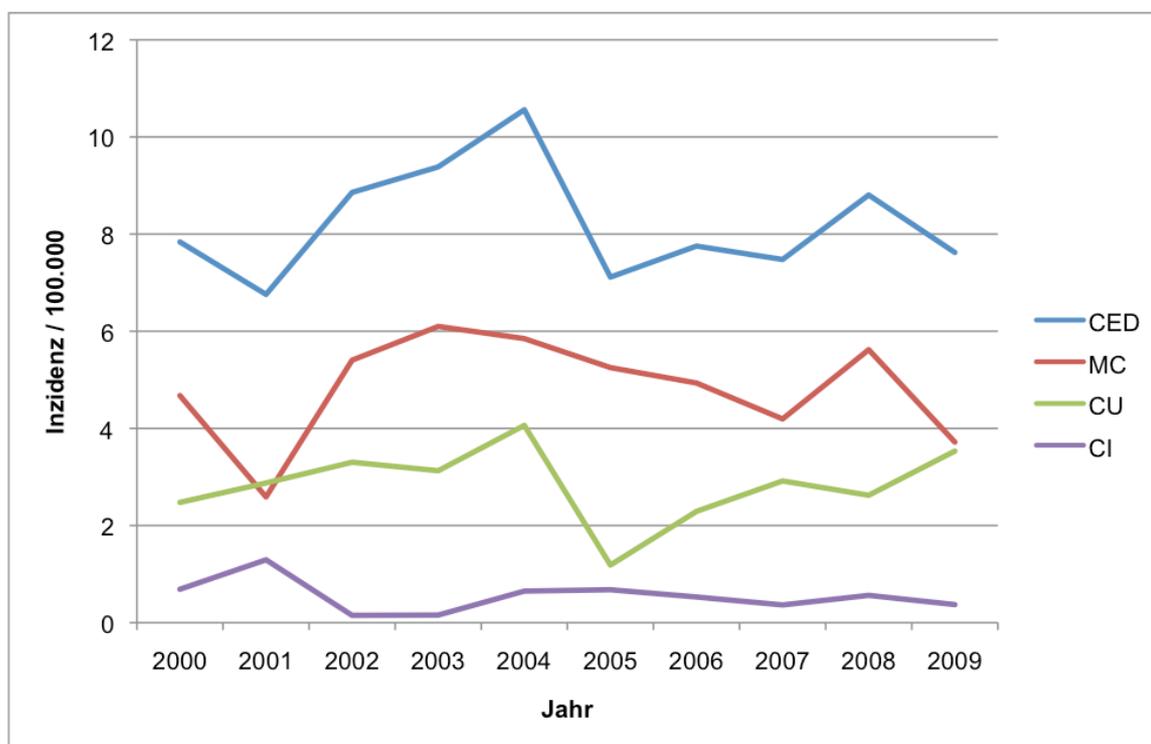


Abbildung 4: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Inzidenz von CED, MC, CU und CI.

Tabelle 7: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Inzidenz und Konfidenzintervalle der Inzidenz von CED, MC, CU und CI jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren in den einzelnen Jahren.

Jahr	Einwohner <18 Jahre	n CED	Inzidenz (95 %-CI)	n MC	Inzidenz (95 %-CI)	n C U	Inzidenz (95 %-CI)	n CI	Inzidenz (95 %-CI)
			CED		MC		CU		CI
2000	727.215	57	7,8 (7,6-8,1)	34	4,7 (4,5-4,9)	18	2,5 (2,3-2,6)	5	0,7 (0,6-0,8)
2001	695.437	47	6,8 (6,5-7,0)	18	2,6 (2,5-2,7)	20	2,9 (2,7-3,0)	9	1,3 (1,2-1,4)
2002	666.091	59	8,9 (8,6-9,1)	36	5,4 (5,2-5,6)	22	3,3 (3,2-3,5)	1	0,2 (0,1-0,2)
2003	639.423	60	9,4 (9,1-9,6)	39	6,1 (5,9-6,3)	20	3,1 (3,0-3,3)	1	0,2 (0,1-0,2)
2004	615.572	65	10,6 (10,3-10,8)	36	5,8 (5,7-6,0)	25	4,1 (3,9-4,2)	4	0,6 (0,6-0,7)
2005	590.319	42	7,1 (6,9-7,3)	31	5,3 (5,1-5,4)	7	1,2 (1,1-1,3)	4	0,7 (0,6-0,7)
2006	567.508	44	7,8 (7,5-8,0)	28	4,9 (4,8-5,1)	13	2,3 (2,2-2,4)	3	0,5 (0,5-0,6)
2007	548.369	41	7,5 (7,3-7,7)	23	4,2 (4,0-4,4)	16	2,9 (2,8-3,1)	2	0,4 (0,3-0,4)
2008	533.800	47	8,8 (8,6-9,0)	30	5,6 (5,5-5,8)	14	2,6 (2,5-2,7)	3	0,6 (0,5-0,6)
2009	536.400	41	7,5 (7,3-7,7)	20	3,7 (3,6-3,9)	19	3,4 (3,2-3,5)	2	0,4 (0,3-0,4)

Einwohner: Einwohner Sachsens unter 18 Jahren laut Statistischem Landesamt Sachsen

**c) Durchschnittliche Inzidenz für CED, MC, CU und CI in den Fünfjahresabschnitten 2000 bis 2004 und 2005 bis 2009.**

In den ersten 5 Jahren des CED-Registers war zunächst ein Anstieg der CED-Inzidenz, danach ein Rückgang und im weiteren Verlauf eine nahezu gleichbleibende Inzidenz zu beobachten (Abbildung 4).

In Tabelle 8 wurde die Inzidenz in den Fünfjahresabschnitten 2000 bis 2004 und 2005 bis 2009 dargestellt. Die Inzidenz in den ersten 5 Jahren des CED-Registers lag mit 8,6/100.000 Kindern und Jugendlichen (95 %-CI 7,6-9,6/100.000) höher als in den letzten 5 Jahren des Registers (7,7/100.000; 95 %-CI 6,7-8,8/100.000). Die MC- und CI-Inzidenz blieb stabil (MC: 2000-2004 4,9/100.000 und 2005-2009 4,8/100.000; CI 2000-2004 0,6/100.000 und 2005-2009 0,5/100.000). Die CU-

Inzidenz war in den letzten 5 Jahren niedriger als in den ersten 5 Jahren des CED-Registers (2000-2004 3,1/100.000 und 2005-2009 2,5/100.000).

Tabelle 8: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Vergleich der Fünfjahreszeiträume 2000 bis 2004 und 2005 bis 2009.

Durchschnittliche Inzidenz und Konfidenzintervalle der Inzidenz von CED, MC, CU und CI bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren.

	<b>Zeitraum</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>Inzidenz /100.000</b>	<b>95 %-CI</b>
<b>CED</b>	<b>2000-2004</b>	288	8,6	7,6-9,6
	<b>2005-2009</b>	215	7,7	6,7-8,8
<b>CU</b>	<b>2000-2004</b>	105	3,1	2,5-3,7
	<b>2005-2009</b>	69	2,5	1,9-3,1
<b>MC</b>	<b>2000-2004</b>	163	4,9	4,1-5,6
	<b>2005-2009</b>	132	4,8	3,9-5,6
<b>CI</b>	<b>2000-2004</b>	20	0,6	0,3-0,9
	<b>2005-2009</b>	14	0,5	0,2-0,8

Durchschnittliche Anzahl der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren laut Statistischem Landesamt Sachsen:

2000-2004: 668.477,6

2005-2009: 555.579,2

#### **4.1.1.3 CED-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009**

##### **a) Durchschnittliche Prävalenz für CED, MC, CU und CI**

Die durchschnittliche Prävalenz der CED in den Jahren 2000 bis 2009 lag bei 35,8/100.000 Kindern und Jugendlichen in Sachsen, das betraf im Durchschnitt 21,3 Patienten mit MC, 11,7 Patienten mit CU und 2,6 Patienten mit CI (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Durchschnittliche Prävalenz von CED, MC, CU und CI bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren.

	Anzahl n	Prävalenz /100.000	95 %-CI
<b>CED</b>	219,3	35,8	34,3-37,3
<b>MC</b>	130,5	21,3	20,2-22,5
<b>CU</b>	72,7	11,7	10,8-12,5
<b>CI</b>	16,1	2,6	2,2-3,0

Bezogen auf die mittlere Anzahl der in Sachsen lebenden Kinder und Jugendlichen im Zeitraum 2000 bis 2009 pro Jahr: 612.013,4 Kinder und Jugendliche.

**b) Jährliche Prävalenz für CED, MC, CU und CI**

In Abbildung 5 und Tabelle 10 wurden die jährlich betreuten Kinder und Jugendlichen mit CED pro 100.000 Kinder und Jugendliche (Alter < 18 Jahre) in Sachsen dargestellt (CED-Prävalenz). Die niedrigste CED-Prävalenz beobachteten wir 2000, im ersten Registerjahr mit 23,9/100.000 Kinder und Jugendliche. Bis 2004 stieg die Prävalenz der CED kontinuierlich auf 42,4 an. Dabei betragen die MC-Prävalenz 24,4, die CU-Prävalenz 15,3 und die CI-Prävalenz 2,8 pro 100.000 Kinder und Jugendliche. Zwischen 2005 und 2008 nahm die CED-Prävalenz geringgradig aber stetig auf 38,2 bzw. 22,1 (MC), 11,2 (CU) und 2,6 (CI) ab. Im Gegensatz zur Prävalenz von MC und CU blieb die CI-Prävalenz im gesamten Zeitraum von 2000 bis 2009 nahezu konstant.

## Ergebnisse

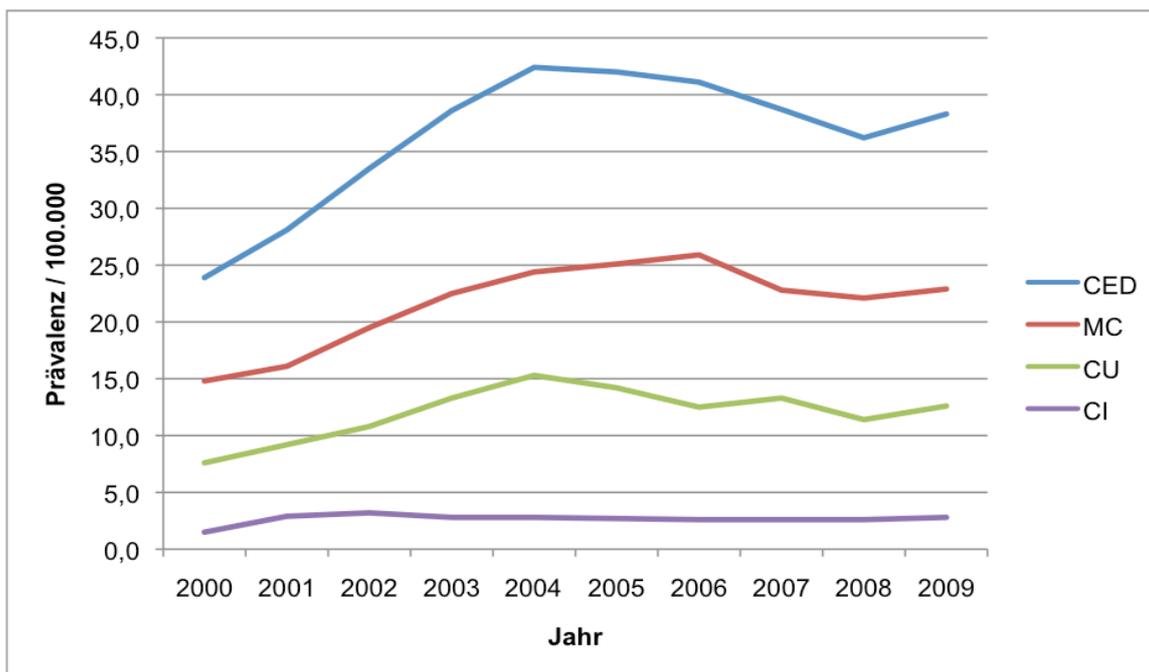


Abbildung 5: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Jährliche Prävalenz von CED, MC, CU und CI jeweils bezogen auf 100.000 Kinder und Jugendliche.

Tabelle 10: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Prävalenz und Konfidenzintervalle der Prävalenz von CED MC, CU und CI jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren in den einzelnen Jahren.

Jahr	Einwohner <18 Jahre	CED		MC		CU		CI	
		n	Prävalenz (95 %-CI)	n	Prävalenz (95 %-CI)	n	Prävalenz (95 %-CI)	n	Prävalenz (95 %-CI)
2000	727.215	174	23,9 (23,5-24,4)	108	14,9 (14,5-15,2)	55	7,6 (7,3-7,8)	11	1,5 (1,4-1,6)
2001	695.437	196	28,1 (27,7-28,6)	112	16,1 (15,8-16,4)	64	9,2 (9,0-9,5)	20	2,9 (2,7-3,0)
2002	666.091	223	33,5 (33,0-34,0)	130	19,5 (19,2-19,9)	72	10,8 (10,5-11,1)	21	3,2 (3,0-3,3)
2003	639.423	247	38,6 (38,1-39,1)	144	22,5 (22,1-22,9)	85	13,3 (13,0-13,6)	18	2,8 (2,7-3,0)
2004	615.572	261	42,4 (41,9-42,9)	150	24,4 (24,0-24,8)	94	15,3 (15,0-15,6)	17	2,8 (2,6-2,9)
2005	590.319	248	42,0 (41,5-42,5)	148	25,1 (24,7-25,5)	84	14,2 (13,9-14,5)	16	2,7 (2,6-2,8)
2006	567.508	233	41,1 (40,6-41,6)	147	25,9 (25,5-26,3)	71	12,5 (12,2-12,8)	15	2,6 (2,5-2,8)
2007	548.369	212	38,7 (38,2-39,1)	125	22,8 (22,4-23,2)	73	13,3 (13,0-13,6)	14	2,6 (2,4-2,7)
2008	533.800	193	36,2 (35,7-36,6)	118	22,1 (21,8-22,5)	61	11,4 (11,2-11,7)	14	2,6 (2,5-2,7)
2009	536.400	206	38,4 (37,9-38,9)	123	22,9 (22,6-23,3)	68	10,7 (10,5-11,0)	15	2,8 (2,7-2,9)

#### 4.1.2 Alter bei Diagnosestellung der Kinder und Jugendlichen mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009

In Abbildung 6 wurde die Altersstruktur bei Diagnosestellung dargestellt. Von den 503 Patienten waren 33 Patienten jünger als 5 Jahre (6,6 %) und 92 Patienten (18,3 %) zwischen 5 und unter 10 Jahren. Das Hauptmanifestationsalter begann mit der Pubertät. Ab dem 10. Lebensjahr erkrankten kontinuierlich mehr Kinder und Jugendliche an einer CED, ab einem Alter von 16 Jahren wurden weniger Patienten an das CED-Register gemeldet.

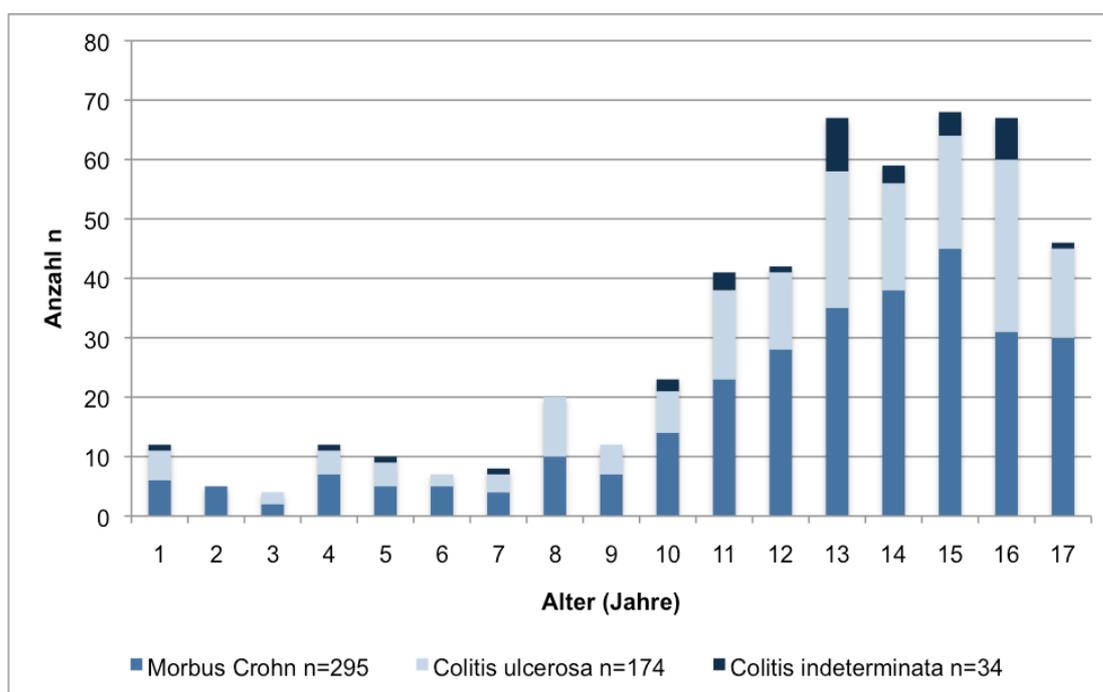


Abbildung 6: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Alter bei Diagnosestellung in vollendeten Jahren.

Der arithmetische Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung betrug bei MC-Patienten 13,0 Jahre, bei CU-Patienten 12,9 Jahre und bei Patienten mit CI 13,2 Jahre. Da das Alter bei Diagnosestellung nicht normalverteilt war, wurde auch der Median berechnet. Das mediane Alter bei Diagnosestellung bei MC-, CU- und CI-Patienten unterschied sich mit 13,9 Jahren, 13,8 Jahren sowie 13,9 Jahren nicht (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Median und arithmetischer Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung.

	n	Median (Jahre)	Mittelwert (Jahre)	95 %-CI (Jahre)
<b>Morbus Crohn</b>	295	13,9	13,0	12,5-13,4
<b>Colitis ulcerosa</b>	174	13,8	12,9	12,3-13,4
<b>Colitis indeterminata</b>	34	13,9	13,2	11,9-14,5

In Abbildung 7 wurde das Diagnosealter mit der jeweiligen altersbezogenen Inzidenz dargestellt. Die höchste CED-Inzidenz fanden wir für 13-jährige Kinder. Bei 18,2/100.000 Kindern im Alter von 13 Jahren wurde eine CED diagnostiziert. Danach sah man ein Abfallen der Inzidenz. Für ältere Kinder und Jugendliche ab dem 15. Lebensjahr wurde eine niedrigere altersbezogene Inzidenz der CED bestimmt.

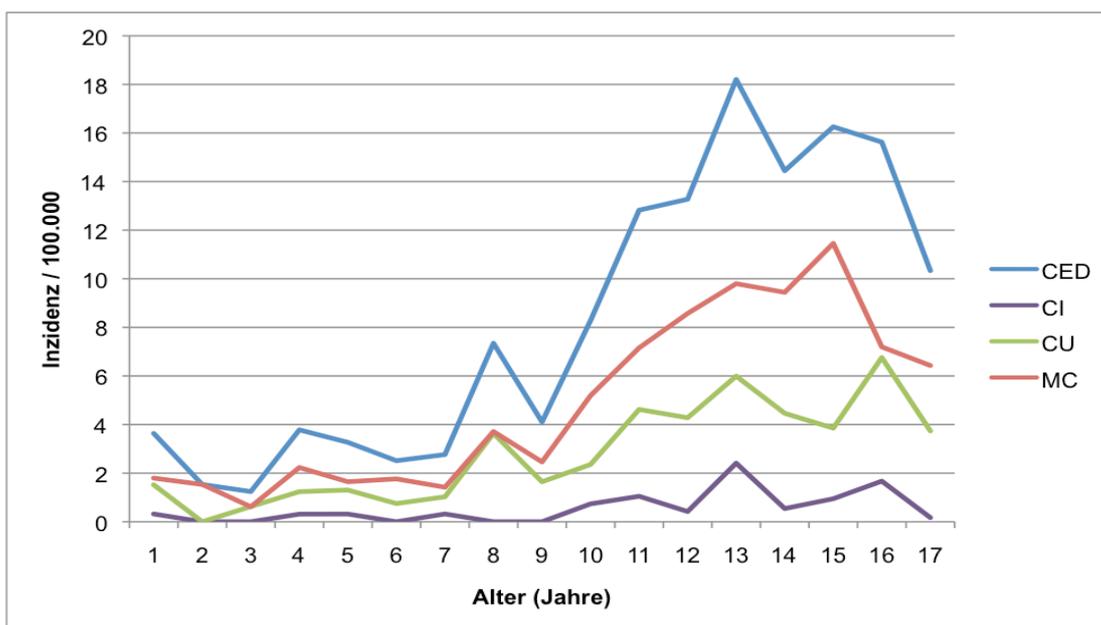


Abbildung 7: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Durchschnittliche altersbezogene Inzidenz von CED, MC, CU und CI.

#### 4.1.3 Geschlecht der Kinder und Jugendlichen mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009

Von 503 Kindern und Jugendlichen mit CED waren 255 (50,7 %) männlich und 248 (49,3 %) weiblich. In Sachsen lebten laut Statistischem Landesamt in den Jahren 2000 bis 2009 durchschnittlich 313.966 Jungen und 298.047 Mädchen. Nach Standardisierung auf die in Sachsen lebenden Jungen und Mädchen errechnete sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis der CED mit einem Verhältnis von Jungen zu Mädchen mit 0,98. Jedoch erkrankten an einem MC mehr Jungen (162:133; bevölkerungsstandardisiertes Geschlechterverhältnis für Sachsen 1,16) und an einer CU dagegen mehr Mädchen (77:97; bevölkerungsstandardisiertes Geschlechterverhältnis für Sachsen 0,75).

Der Unterschied in der Geschlechterverteilung bei MC und CU war signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p=0,026$ ). Die prozentuale Verteilung zwischen den Geschlechtern wurde in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Verteilung von MC, CU und CI zwischen den Geschlechtern.

	MC	CU	CI	gesamt
<b>weiblich</b>	133 (45,1 %)	97 (55,7 %)	18 (52,9 %)	248 (49,3 %)
<b>männlich</b>	162 (54,9 %)	77 (44,3 %)	16 (47,1 %)	255 (50,7 %)
<b>gesamt</b>	295 (100 %)	174 (100 %)	34 (100 %)	503 (100 %)

In Abbildung 8 wurde die Erkrankungshäufigkeit des MC in Abhängigkeit vom Geschlecht und Erkrankungsalter dargestellt. Bei jungen Kindern (Altersgruppen 1 bis 3) war die Rate der MC-Neuerkrankungen bei Knaben höher als bei Mädchen. Dagegen erkrankten mehr 15- bis 17-jährige Mädchen als Knaben dieser Altersgruppe an einem MC. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 3. und 4. Altersgruppe (Chi-Quadrat-Test  $p=0,02$ ).

## Ergebnisse

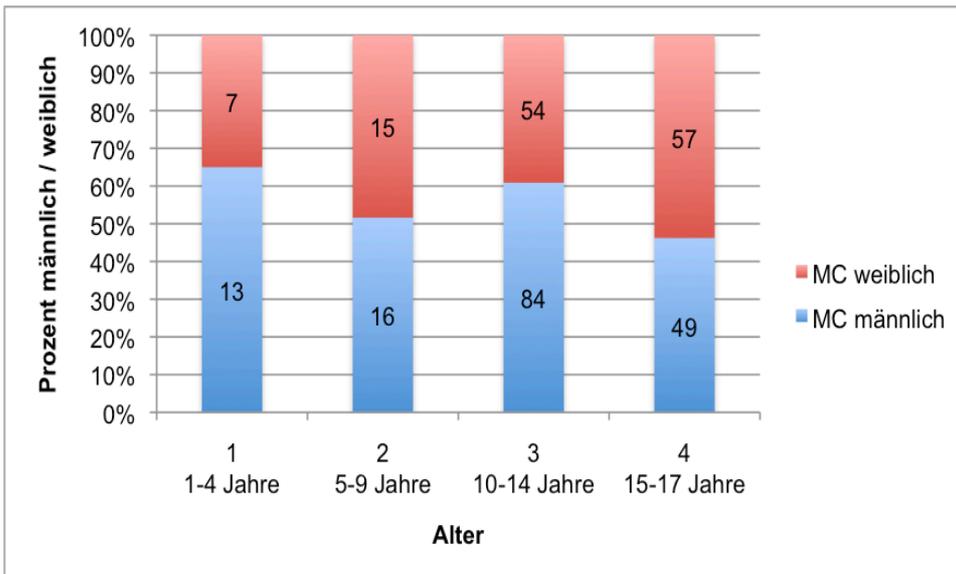


Abbildung 8: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Prozentuale Geschlechterverteilung bei MC-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter.

In Abbildung 9 wurde die Erkrankungshäufigkeit der CU in Abhängigkeit vom Geschlecht und Erkrankungsalter dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen fand sich nicht (Chi-Quadrat-Test  $p > 0,05$ ).

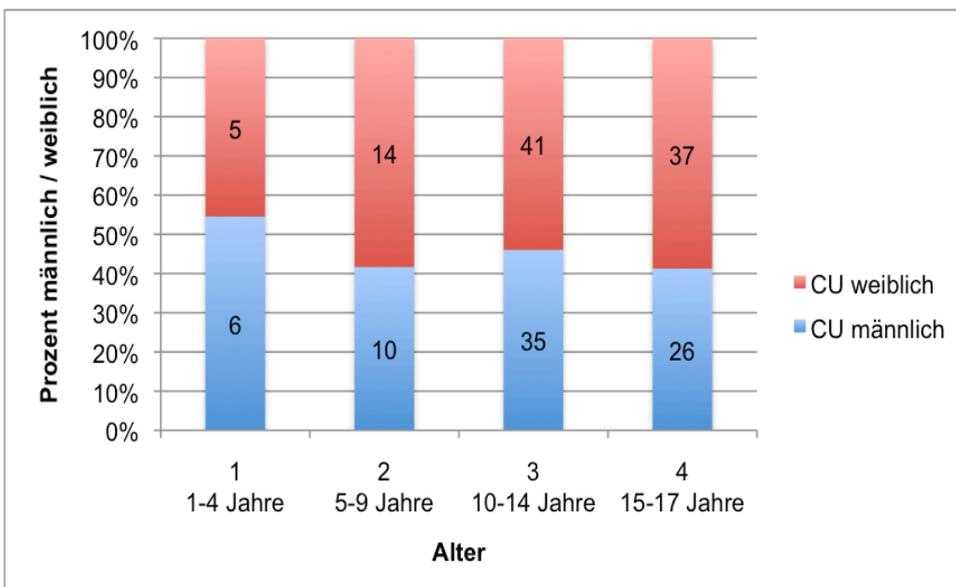


Abbildung 9: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Prozentuale Geschlechterverteilung bei CU-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter.

#### 4.1.4 Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Lokalisation der Darmentzündung bei Diagnosestellung

##### 4.1.4.1 Lokalisation der Darmentzündung bei Patienten mit CU zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In Tabelle 13 wurde die Ausdehnung der Entzündung bei 86 von 174 CU-Patienten (49,4 %) dargestellt, bei denen eindeutige Daten zur Lokalisation vorlagen. Das Rektum war bei 84,9 % der Patienten betroffen. Eine Pankolitis lag bei 34,9 %, eine Backwashileitis bei 15,1 % der Patienten vor.

Tabelle 13: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Ausdehnung der Entzündung bei CU-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Lokalisation CU	Anzahl n	Prozent der CU-Patienten
Rektum	73	84,9 %
Sigma	72	83,7 %
linke Flexur	69	80,2 %
rechte Flexur	57	66,2 %
Ascendens	49	56,9 %
Pankolitis	30	34,9 %
Backwashileitis	13	15,1 %

Nach der Montreal-Klassifikation wurde bei Diagnosestellung am häufigsten eine ausgedehnte Kolitis (E3) bei den Patienten gefunden (68,6 %). Eine Linksseitenkolitis (E2) lag bei 22,1 %, ein isolierter Befall des Rektums (E1) bei 9,3 % der Patienten vor (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der CU-Patienten.

Montreal-Klassifikation CU	Anzahl n	Prozent
E1 ulzerative Proktitis	8	9,3 %
E2 Linksseitenkolitis	19	22,1 %
E3 ausgedehnte Kolitis	59	68,6 %
gesamt	86	100,0 %

#### 4.1.4.2 Lokalisation der Darmentzündung bei Patienten mit MC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In Tabelle 15 wurden die unterschiedlichen Lokalisationen von 168 der 295 MC-Patienten (56,9 %) dargestellt, bei denen eindeutige Daten zur Lokalisation vorlagen. Das terminale Ileum war mit 69,0 % die häufigste Lokalisation des MC. Eine Ileokolitis fand sich bei 30,4 % der Patienten. Das Kolon war bei 20,8 % der Patienten betroffen. Im oberen Gastrointestinaltrakt war am häufigsten der Magen mit 23,2 % betroffen. Das Duodenum war bei 19,0 % der Patienten befallen und der Ösophagus bei 11,9 % der pädiatrischen Patienten. Der übrige Dünndarm war bei 6 Patienten (3,6%) entzündlich verändert. Eine eindeutige Beurteilung des Dünndarmes war nur bei 47 der 168 Patienten (28,0 %) möglich, bei denen eine Dünndarmdarstellung durchgeführt wurde.

Tabelle 15: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Lokalisation der Entzündung bei MC-Patienten.

Lokalisation MC	Anzahl n	Prozent der MC-Patienten
Ösophagus	20	11,9 %
Magen	39	23,2 %
Duodenum	32	19,0 %
übriger Dünndarm	6	3,6 %
terminales Ileum	116	69,0 %
Kolon	52	31,0 %
Ileokolitis	51	30,4 %

Nach der Montreal-Klassifikation lag bei Diagnosestellung am häufigsten ein ileokolischer Befall (L3: 33,3 %) vor. Kolon bzw. Ileum und Kolon mit Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes waren jeweils bei 20,8 % der MC-Patienten betroffen. Das terminale Ileum (L1) war bei 10,1 % der MC-Patienten isoliert entzündet. Bei insgesamt 60 Patienten (35,7 %) war der obere Gastrointestinaltrakt (L4) betroffen, bei einem Patienten wurde eine isolierte Lokalisation im Duodenum beobachtet (Tabelle 16).

Tabelle 16: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten.

Montreal-Klassifikation Lokalisation MC	Anzahl n	Prozent
L1 Ileum	17	10,1 %
L2 Kolon	35	20,8 %
L3 Ileokolisch	56	33,3 %
L1+L4 Ileum+oberer GIT	7	4,2 %
L2+L4 Kolon+oberer GIT	17	10,1 %
L3+L4 Ileokolisch+oberer GIT	35	20,8 %
L4	1	0,6 %
gesamt	168	100 %

In Tabelle 17 wurde die Anzahl der MC-Patienten mit Strikturen und Fisteln dargestellt. Von 168 Patienten wurde bei 9 (5,4 %) eine Fistel diagnostiziert. Eine perianale Erkrankung hatten 14 der 168 MC-Patienten (17,3 %).

Tabelle 17: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten, Erkrankungsverhalten und perianale Erkrankung.

Erkrankungsverhalten	Anzahl n	Prozent
B1 weder Striktur noch Fistel	159	94,6 %
B2 Striktur	0	0 %
B3 Fistel	9	5,4 %
gesamt	168	100 %
Perianale Erkrankung	29	17,3 %

#### 4.1.5 Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz

##### 4.1.5.1 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zu den Krankheitsgruppen

Die diagnostische Latenz beschreibt den Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung. Bei 78 von 503 Patienten waren keine Angaben bezüglich der diagnostischen Latenz zu ermitteln. Somit gingen die Daten von 425 der 503 Patienten (84,5 %) in die Auswertung ein. Im Median betrug die diagnostische Latenz 3,9 Monate. Die diagnostische Latenz des MC war mit 4 Monaten im

Median am längsten. Die diagnostische Latenz der CU und der CI betrug im Median 3 Monate (Tabelle 18 und Abbildung 10). Es bestand ein signifikanter Unterschied der diagnostischen Latenz zwischen den Krankheitsgruppen (Kruskal-Wallis Test  $p=0,035$ ), wobei sich der signifikante Unterschied zwischen der diagnostischen Latenz des MC und der CU fand (Mann-Whitney-Test  $p=0,018$ ).

Tabelle 18: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Krankheitsgruppen.

	Anzahl	Mittelwert	95 %-CI	Median	95 %-CI	Min.	Max.
<b>CI</b>	25	4,7	2,8-6,5	3,0	1,4-4,7	0,3	16,4
<b>CU</b>	144	5,2	4,2-6,2	3,0	2,8-3,2	0,03	30,0
<b>MC</b>	256	6,2	5,4-6,9	4,0	3,1-4,9	0,03	32,1
<b>Gesamt</b>	425	5,8	5,2-6,3	3,9	3,5-4,4	0,03	32,1

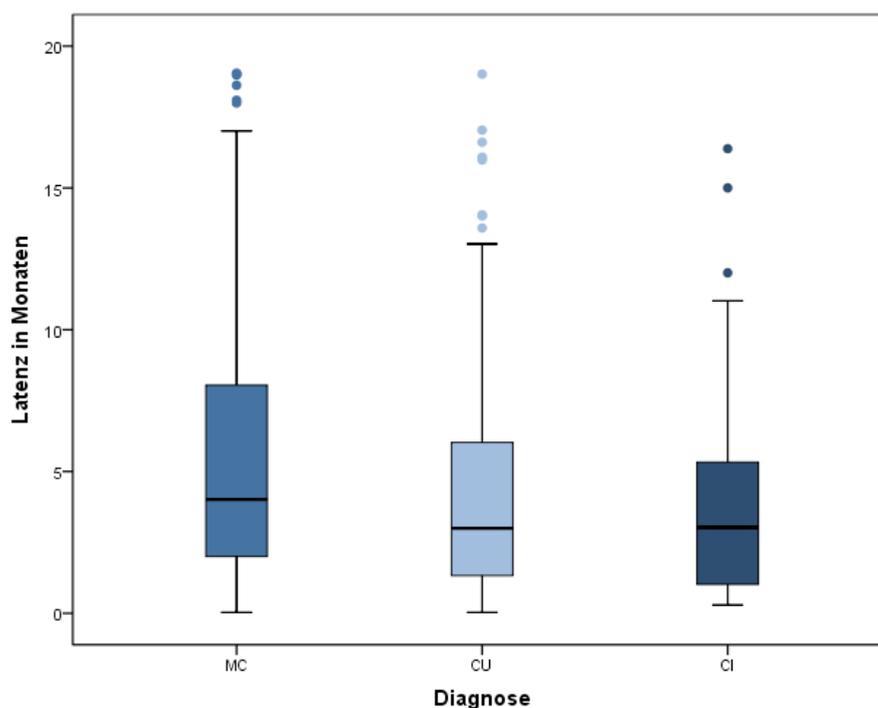


Abbildung 10: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung (diagnostische Latenz) in Monaten bei Patienten mit MC, CU und CI.

#### 4.1.5.2 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter

Die diagnostische Latenz bei sehr jungen Kindern (Altersgruppe 1) war mit 7 Monaten im Median am längsten. Der Median der Altersgruppe 2 lag bei 2 Monaten und der Median der diagnostischen Latenz der Altersgruppe 3 betrug 3,0 Monate. In der ältesten Altersgruppe 4 betrug die diagnostische Latenz im Median 4 Monate (Tabelle 19 und Abbildung 11). Es bestand ein signifikanter Unterschied der diagnostischen Latenz der Altersgruppen (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,016$ ). Wobei ein signifikanter Unterschied zwischen der jüngsten Altersgruppe 1 und den beiden ältesten Krankheitsgruppen 3 und 4 bestand (Log-Rang-Test 1 versus 3  $p=0,005$ ; Log-Rang-Test 1 versus 4  $p=0,022$ ).

Tabelle 19: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Altersgruppen.

Altersgruppe	Mittelwert	95 %-CI	Median	95 %-CI	Min.	Max.
<b>1 (0-4 Jahre)</b>	9,0	6,3-11,7	7,0	3,0-11,0	1,0	29,2
<b>2 (5-9 Jahre)</b>	6,4	4,2-8,6	2,0	1,2-2,9	0,03	32,1
<b>3 (10-14 Jahre)</b>	5,2	4,4-5,9	3,0	2,5-3,5	0,03	27,0
<b>4 (15-17 Jahre)</b>	5,7	4,8-6,6	4,0	3,0-5,0	0,07	29,4
<b>Gesamt</b>	5,8	5,2-6,3	3,9	3,5-4,4	0,03	32,1

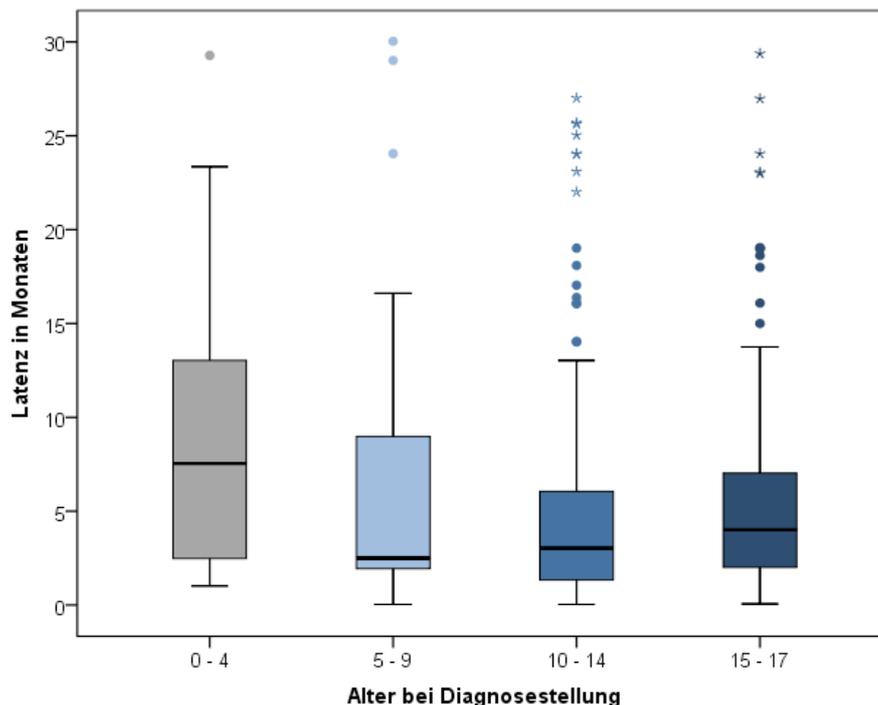


Abbildung 11: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz der CED in den Altersgruppen.

#### 4.1.5.3 Diagnostische Latenz und Lokalisation der Darmentzündung

##### a) Colitis ulcerosa

Von 79 der 174 Patienten (45,4 %) lagen gleichzeitig Daten zur diagnostischen Latenz und zur Lokalisation vor.

In Tabelle 20 und Abbildung 12 wurden Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz im Vergleich der Ausdehnung des Entzündungsprozesses dargestellt. Bei der ausgedehnten Kolitis fand sich die längste diagnostische Latenz (Median 4,0, MW 6,8 Monate). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diagnostischer Latenz und Entzündungslokalisation gefunden werden (Kruskal-Wallis-Test  $p > 0,05$ ). Allerdings war der Trend einer längeren diagnostischen Latenz bei ausgedehntem Befall statistisch signifikant (Joncksheere Terpstra-Test  $p = 0,046$ ).

Tabelle 20: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz in Monaten im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für CU (Montreal-Klassifikation).

Ausdehnung CU	Anzahl	Median	MW	95 %-CI
<b>E1 ulzerative Proktitis</b>	8	2,0	2,3	0,9-3,7
<b>E2 Linksseitenkolitis</b>	19	2,0	4,4	1,4-7,4
<b>E3 ausgedehnte Kolitis</b>	52	4,0	6,8	4,6-9,0

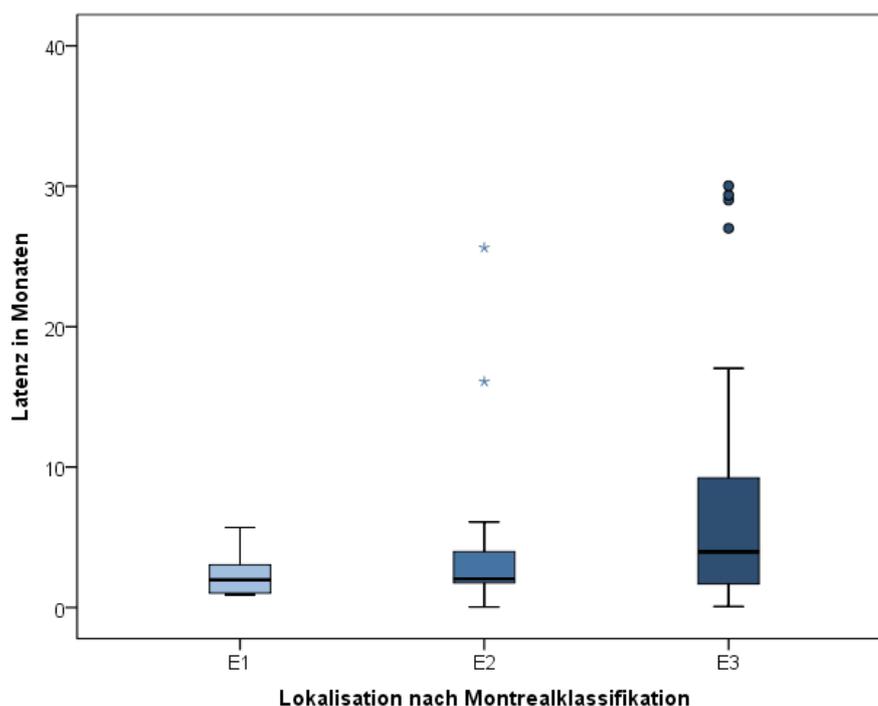


Abbildung 12: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für CU (Montreal-Klassifikation)

## b) Morbus Crohn

Von 140 der 295 MC-Patienten (50,5 %) lagen gleichzeitig Daten zur diagnostischen Latenz und Lokalisation vor. Zur besseren Aussagekraft wurde die Beteiligung des oberen Magen-Darm-Traktes (L4) nicht berücksichtigt. In Tabelle 21 und Abbildung 13 wurden Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz im Vergleich der Lokalisation des Entzündungsprozesses dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der diagnostischen Latenz gefunden werden (Kruskal-Wallis-Test  $p > 0,05$ ).

Tabelle 21: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz in Monaten im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für MC (Montreal-Klassifikation).

Lokalisation MC	Anzahl n	Median	MW	95 %-CI
L1	22	2,5	6,7	3,3-10,1
L2	45	3,0	5,2	3,4-6,9
L3	82	4,0	6,6	5,1-8,1

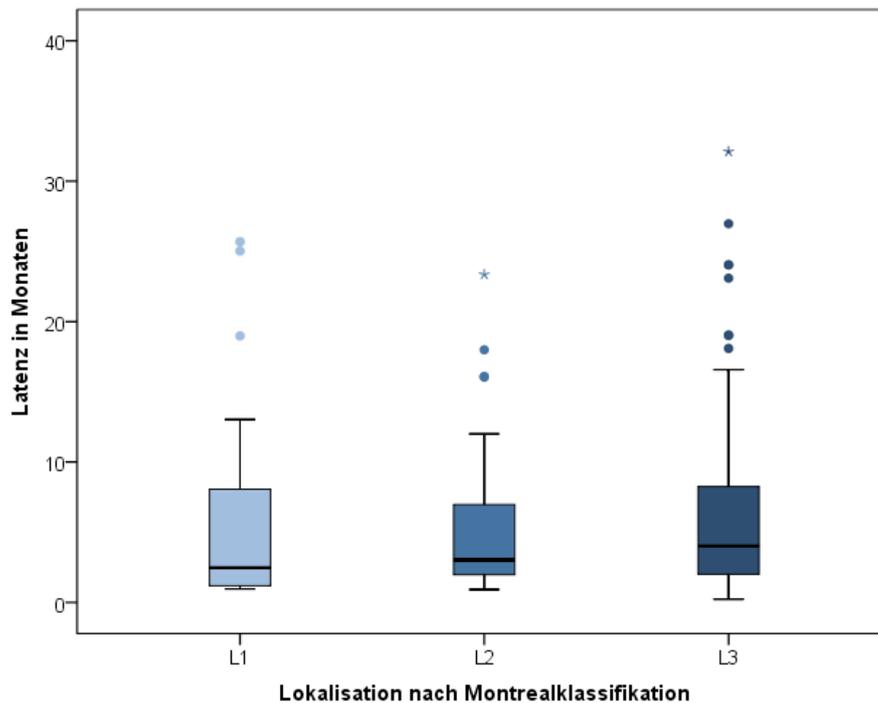


Abbildung 13: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für MC (Montreal-Klassifikation)

## 4.2 In Leipzig betreute Patienten mit CED bis zum 26. Lebensjahr im Zeitraum 2005 bis 2009

### 4.2.1 Patienten

Im Zeitraum 2005 bis 2009 wurden in Leipzig 202 junge Patienten mit CED behandelt, 79 Patienten mit CU (39,1 %), 108 Patienten mit MC (53,5 %) und 15 Patienten mit CI (7,4 %; siehe Abbildung 14).

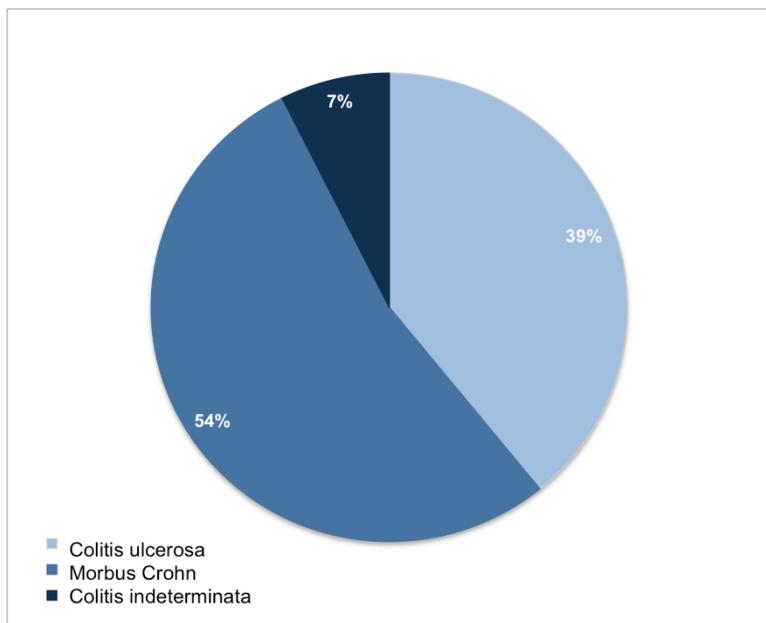


Abbildung 14: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 - Anteil von MC, CU und CI in Prozent.

In Abbildung 15 wurde die jährliche Erkrankungsrate im Zeitraum 2005 bis 2009 dargestellt. Die meisten Patienten ( $n = 51$ ) wurden im Jahr 2005, die wenigsten Patienten im Jahr 2009 ( $n = 27$ ) neu diagnostiziert. Im Jahr 2006 wurde bei 38 Patienten, im Jahr 2007 bei 45 Patienten und 2008 bei 41 Patienten eine CED diagnostiziert.

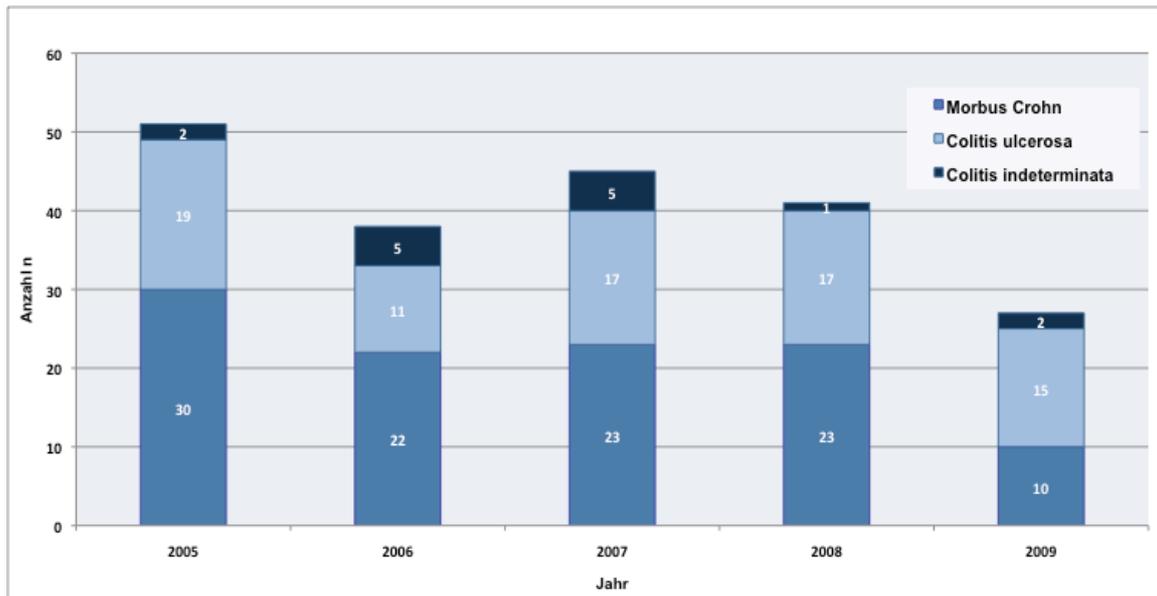


Abbildung 15: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Erstdiagnostizierte Patienten mit MC, CU und CI in den einzelnen Jahren.

#### 4.2.2 Alter bei Diagnosestellung der jungen Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009

In Abbildung 16 wurde die Altersverteilung bei Diagnosestellung dargestellt. In den einzelnen Jahren des Untersuchungszeitraumes wurden jeweils annähernd gleich viele CED-Fälle diagnostiziert. Im Alter von 20 Jahren fand sich die höchste Patientenanzahl ( $n = 30$ ), im Alter von 21 Jahren wurde die niedrigste Patientenanzahl ( $n = 21$ ) beobachtet.

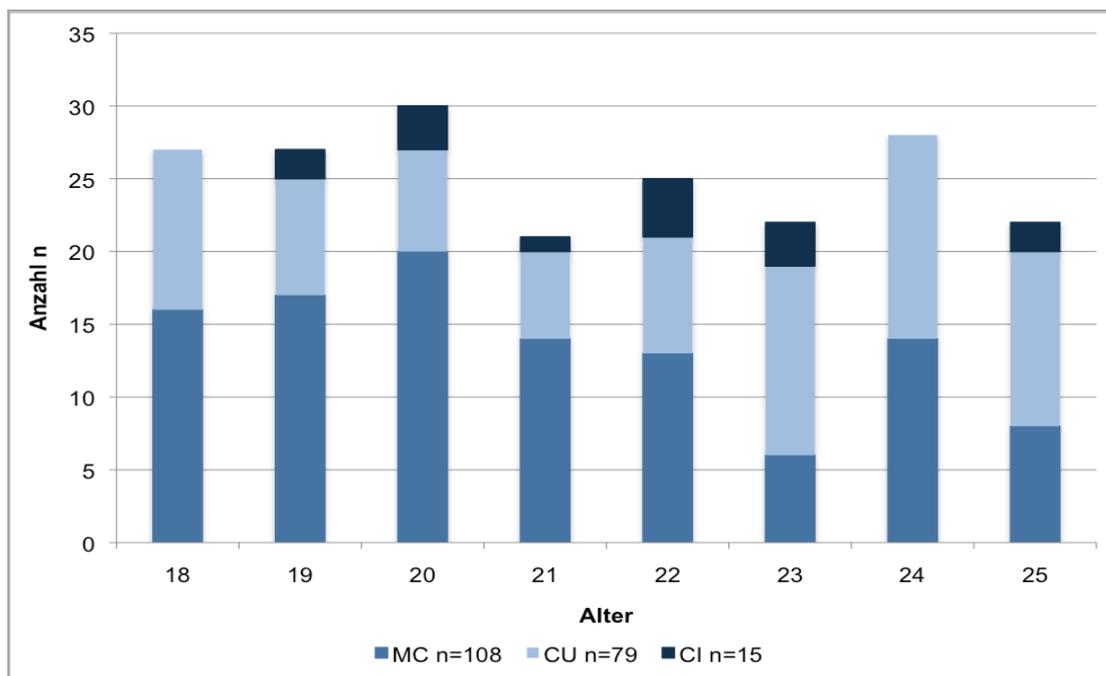


Abbildung 16: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Alter bei Diagnosestellung in vollendeten Jahren.

In Tabelle 22 und Abbildung 17 wurden jeweils die Anzahl der erstdiagnostizierten Patienten mit CED, MC-, CU- und CI-Patienten in Abhängigkeit zum Lebensalter dargestellt. Im Alter von 18 und 22 Jahren wurde bei den jungen Leipziger Patienten mit CED häufiger MC als CU gefunden. Danach änderte sich dieses Verhältnis zu Gunsten der CU.

Tabelle 22: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Anzahl der neudiagnostizierten Patienten mit MC, CU und CI in den einzelnen Altersklassen.

Alter	MC	MC %	CU	CU %	CI	CI %	gesamt
18	16	59,3 %	11	40,7 %	0	0,0 %	27
19	17	63,0 %	8	29,6 %	2	7,4 %	27
20	20	66,7 %	7	23,3 %	3	10,0 %	30
21	14	66,7 %	6	28,6 %	1	4,8 %	21
22	13	52,0 %	8	32,0 %	4	16,0 %	25
23	6	27,3 %	13	59,1 %	3	13,6 %	22
24	14	50,0 %	14	50,0 %	0	0,0 %	28
25	8	36,4 %	12	54,5 %	2	9,1 %	22
<b>gesamt</b>	<b>108</b>	<b>53,5 %</b>	<b>79</b>	<b>39,1 %</b>	<b>15</b>	<b>7,4 %</b>	<b>202</b>

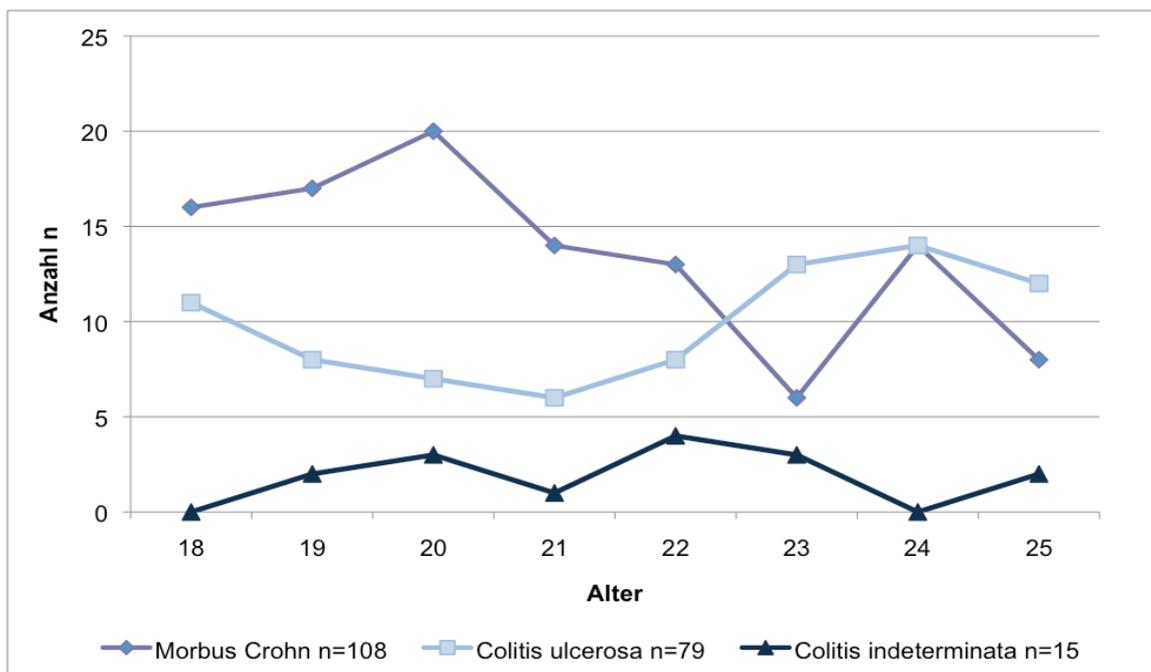


Abbildung 17: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Anzahl der neudiagnostizierten Patienten mit MC, CU und CI in den einzelnen Altersklassen.

#### 4.2.3 Geschlecht der jungen Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009

Von den 202 Patienten waren 114 Patienten weiblich (57,4 %) und 86 Patienten männlich (42,6 %). Das Geschlechterverhältnis zwischen männlichen zu weiblichen Patienten betrug 0,75. Innerhalb der Krankheitsgruppen war ein geschlechtsspezifischer Unterschied zu erkennen. Beim MC wurde ein Geschlechterverhältnis von 0,46 (34:74), bei der CU ein Geschlechterverhältnis von 1,47 (47:32) bestimmt. Das Geschlechterverhältnis bei der CI betrug 0,5 (5:10). Die prozentualen Verteilungen wurden in Tabelle 23 angegeben. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen MC und CU war signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p < 0,001$ ).

Tabelle 23: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Verteilung von MC, CU und CI zwischen den Geschlechtern.

	MC	CU	CI	gesamt
<b>weiblich</b>	74 (68,5 %)	32 (40,5 %)	10 (66,7 %)	114 (57,4 %)
<b>männlich</b>	34 (31,5 %)	47 (59,5 %)	5 (33,3 %)	86 (42,6 %)
<b>gesamt</b>	108 (100 %)	79 (100 %)	15 (100 %)	202 (100 %)

In den Abbildungen 18 und 19 wurde der prozentuale Anteil der jungen Männer und jungen Frauen mit CED in den einzelnen Altersgruppen dargestellt. Weder beim MC noch bei der CU war ein eindeutiger Trend der Geschlechterverteilung bezogen auf das Alter zu erkennen. Im Alter von 18 bis 25 Jahren erkrankten immer mehr weibliche Patienten an einem MC. An einer CU erkrankten im Alter von 18, 19, 23 und 24 Jahren mehr männliche Patienten und mit 21 und 22 Jahren mehr weibliche Patienten. Mit 22 und 25 Jahren waren beiden Geschlechter gleich häufig betroffen.

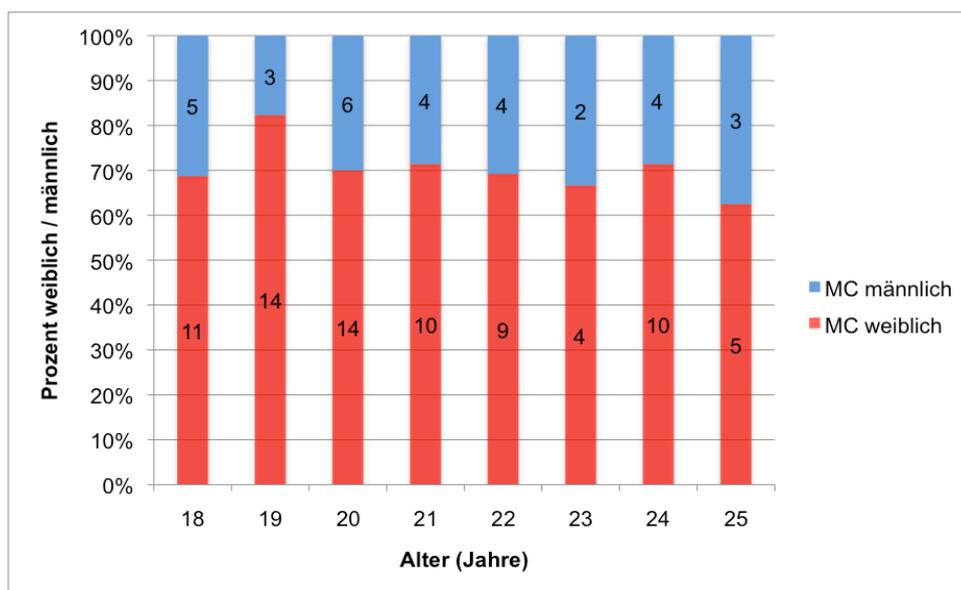


Abbildung 18: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Prozentuale Geschlechterverteilung bei MC-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter.

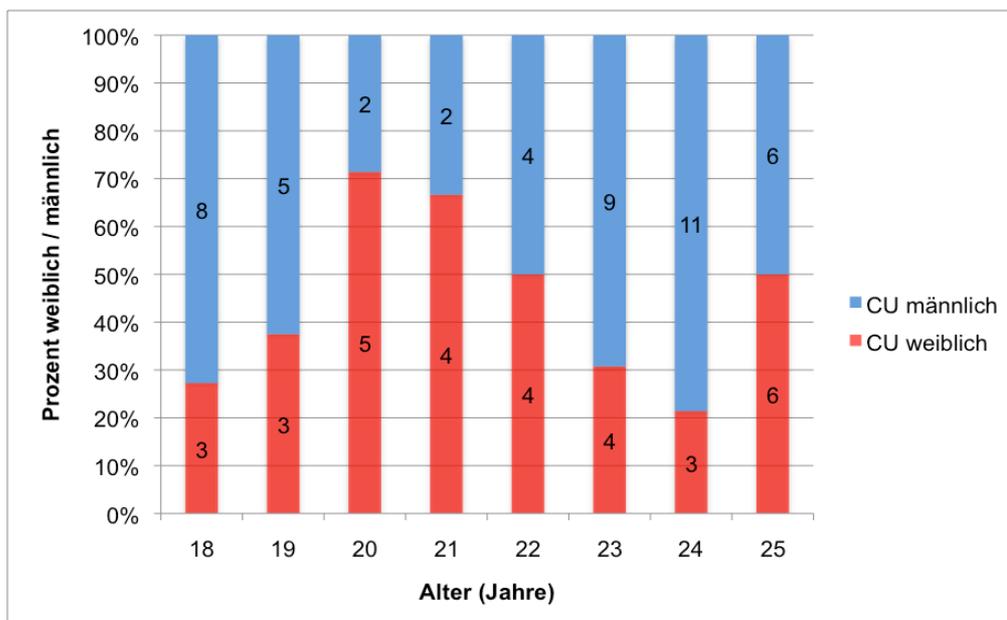


Abbildung 19: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Prozentuale Geschlechterverteilung bei CU-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter.

#### 4.2.4 Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Lokalisation der Darmentzündung bei Diagnosestellung

##### 4.2.4.1 Lokalisation der Darmentzündung bei Colitis ulcerosa-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei 3 der 79 CU-Patienten (3,8 %) war die genaue Ausdehnung der Entzündung nicht zu bestimmen, da die Koloskopie auf Grund massiver entzündlicher Veränderungen mit Kontaktvulnerabilität abgebrochen wurde. Bei einem Patienten musste eine entzündliche Stenose im Sigma bei Diagnosestellung operativ reseziert werden.

Bei Diagnosestellung wurde am häufigsten eine Pankolitis mit 38,2 % gefunden, gefolgt von der Entzündung bis zum Sigma (19,7 %) und einem isolierten Rektumbefall (11,8 %; siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Befallsmuster bei CU-Patienten.

Lokalisation CU	Anzahl	Prozent
Rektum	9	11,8 %
Sigma	15	19,7 %
linke Flexur	7	9,2 %
rechte Flexur	7	9,2 %
Ascendens	4	5,3 %
Pankolitis	29	38,2 %
Backwashileitis	5	6,6 %
gesamt	76	100 %

In Tabelle 25 wurde die Anzahl der CU-Patienten auf die Ausdehnung des Entzündungsprozesses bezogen. Definitionsgemäß war bei allen CU-Patienten das Rektum betroffen.

Tabelle 25: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Ausdehnung der Entzündung bei CU-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Lokalisation CU	Anzahl	Prozent
Rektum	76	100 %
Sigma	67	88,2 %
linke Flexur	52	86,4 %
rechte Flexur	45	59,2 %
Ascendens	39	51,3 %
Pankolitis	34	44,7 %
Backwashileitis	5	6,6 %
gesamt	76	100 %

Nach der Montreal-Klassifikation hatten 9 Patienten (11,4 %) eine Ulzerative Proktitis (E1), 22 Patienten (27,8 %) eine Linksseitenkolitis (E2) und 45 Patienten (57,0 %) eine ausgedehnte Kolitis (E3; Tabelle 26).

Tabelle 26: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der CU-Patienten.

Montreal-Klassifikation CU	Anzahl	Prozent
<b>E1</b> ulzerative Proktitis	9	11,8 %
<b>E2</b> Linksseitenkolitis	22	28,9 %
<b>E3</b> ausgedehnte Kolitis	45	59,2 %
<b>gesamt</b>	76	100 %

#### 4.2.4.2 Lokalisation der Darmentzündung bei Morbus Crohn-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

In Tabelle 27 wurden die unterschiedlichen Entzündungslokalisationen bei den MC-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dargestellt. Am häufigsten wurden die Ileokolitis (47,2 %) und der isolierte Befall des terminalen Ileums (36,1 %) beobachtet. Unterschiedliche Abschnitte des Kolons waren bei 16,7 % der MC-Patienten betroffen. Die häufigste Entzündungslokalisation im oberen Magen-Darm-Trakt betraf den Magen mit 12,0 % der MC-Patienten, nachfolgend das Duodenum mit 10,2 % und den Ösophagus mit 5,6 % der Fälle. Ein Jejunumbefall wurde bei 3 Patienten (2,8 % der MC-Patienten) diagnostiziert. Allerdings erfolgte lediglich bei 18 der 108 Patienten (16,7 %) eine Dünndarmdarstellung (siehe Kapitel 3.2). Ein Patient hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine operationsbedürftige Jejunumstenose.

Tabelle 27: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Lokalisation der Entzündung bei MC-Patienten.

Lokalisation MC	Anzahl	Prozent
<b>Ösophagus</b>	6	5,6 %
<b>Magen</b>	13	12,0 %
<b>Duodenum</b>	11	10,2 %
<b>Jejunum</b>	3	2,8 %
<b>terminales Ileum</b>	39	36,1 %
<b>Kolon</b>	18	16,7 %
<b>Ileokolitis</b>	51	47,2 %

In Tabelle 28 wurden die unterschiedlichen Entzündungslokalisationen bei den 108 MC-Patienten entsprechend der Montreal-Klassifikation dargestellt. Der ileokolische Befall (36,1 %) und der isolierte Befall des terminalen Ileums (28,7 %) wurde am häufigsten beobachtet. Der obere Gastrointestinaltrakt war bei 20 der 108 Patienten (18,5 %) betroffen.

Tabelle 28: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten.

Montreal-Klassifikation Lokalisation MC	Anzahl	Prozent
L1 Ileum	31	28,7 %
L2 Kolon	18	16,7 %
L3 Ileokolisch	39	36,1 %
L1+L4 Ileum+oberer GIT	8	7,4 %
L2+L4 Kolon+oberer GIT	0	0,0 %
L3+L4 Ileokolisch+oberer GIT	12	11,1 %
gesamt	108	100 %

In Tabelle 29 wurden die Komplikationen der MC-Erkrankung wie Strikturen und Fisteln dargestellt.

Bei 17 MC-Patienten (15,7 %) zeigte sich ein primär strikturierender Verlauf. Die häufigste Stenoselokalisierung war bei 12 Patienten das terminale Ileum (11,1 % der MC-Patienten). Bei 10 Patienten mit einer Ileumstenose wurde primär eine operative Resektion vorgenommen. Davon wiesen 2 Patienten interenterische Fisteln mit Abszess auf und entwickelten ein Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) mit einer Peritonitis. Eine weitere Stenoselokalisierung war bei 2 Patienten das Colon transversum. Ein Patient entwickelte ein toxisches Megakolon mit der Notwendigkeit einer erweiterten Hemikolektomie rechts und Anlage eines Anus praeter. Bei jeweils einem Patienten fand sich eine Stenose im Jejunum, Sigma und Colon ascendens.

Bei 5 Patienten (4,6 %) waren bei Diagnosestellung bereits Fisteln zu beobachten. (2 bereits oben genannt interenterisch im Bereich des Ileums, 2 perianal, 1 Fistelung nach Appendektomie). Bei 4 Patienten (3,7 %) zeigte sich bei Diagnosestellung eine perianale Erkrankung. Dabei handelte es sich bei 2

Patienten um eine perianale Fistelung (siehe oben) und bei weiteren 2 Patienten um Perianalabszesse.

Tabelle 29: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten, Erkrankungsverhalten und perianale Erkrankung.

Erkrankungsverhalten	Anzahl	Prozent
<b>B1 weder Striktur noch Fistel</b>	86	79,6 %
<b>B2 Striktur</b>	17	15,7 %
<b>B3 Fistel</b>	5	4,6 %
<b>gesamt</b>	108	100 %
<b>Perianale Erkrankung</b>	4	3,7 %

#### 4.2.5 Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz

##### 4.2.5.1 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zu den Krankheitsgruppen

Von 52 Patienten lagen keine genauen anamnestischen Daten zur diagnostischen Latenz vor. Somit gingen 150 von 202 Patienten (74,2 %) in die Auswertung der diagnostischen Latenz ein.

In Tabelle 30 wurde der Median und Mittelwert der diagnostische Latenz in den Krankheitsgruppen dargestellt. Der Median der diagnostischen Latenz wurde für alle Patienten mit CED mit 4,0 Monaten bestimmt (Min. 0,5 Monate, Max. 108 Monate). Für Patienten mit CU (n = 58) betrug der Median der diagnostischen Latenz 3,0 Monate (Min. 0,5 Monate, Max. 108,0 Monate), für Patienten mit MC (n = 80) 4,5 Monate (Min. 0,5 Monate, Max. 108,0 Monate) und für Patienten mit CI 2 Monate (Min. 0,5 Monate, Max. 16,0 Monate). Allerdings war die Patientenanzahl hier gering (n = 12). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied der diagnostischen Latenz zwischen den Krankheitsgruppen (Kruskal-Wallis-Test  $p > 0,05$ ).

Tabelle 30: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Krankheitsgruppen.

	Anzahl	Median	IQR (25.-75.Quartil)	MW	95 %-CI	Min.	Max.
<b>CU</b>	58	3,0	2,0-16,5	12,4	7,4-17,5	0,5	108,0
<b>MC</b>	80	4,5	2,0-12,0	12,6	8,3-16,8	0,5	108,0
<b>CI</b>	12	2,5	1,0-4,5	4,3	1,6-6,9	0,5	16,0
<b>gesamt</b>	<b>150</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0-12,0</b>	<b>11,8</b>	<b>8,8-14,9</b>	<b>0,5</b>	<b>108,0</b>

#### 4.2.4.2 Diagnostische Latenz in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter

Die diagnostische Latenz bei MC-Patienten war im Median bei den 20- bis 21- und 22- bis 23-jährigen Patienten am längsten (8,0 und 5,5 Monate). Bei der Altersgruppe der 24- bis 25-jährigen MC-Patienten war die diagnostische Latenz am kürzesten (2,5 Monate; Tabelle 31). Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich jedoch nicht (Kruskal-Wallis-Test  $p > 0,05$ ).

Tabelle 31: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Altersgruppen für MC-Patienten.

<b>Morbus Crohn</b>					
Alter	Anzahl	Median	IQR (25.-75. Quartil)	Minimum	Maximum
<b>18-19</b>	26	4,0	2,0-10,5	0,5	60,0
<b>20-21</b>	25	8,0	2,0-18,0	0,5	72,0
<b>22-23</b>	14	5,5	2,3-9,8	0,8	48,0
<b>24-25</b>	15	2,5	1,1-15,0	0,8	108,0
<b>gesamt</b>	<b>80</b>	<b>4,5</b>	<b>2,0-12,0</b>	<b>0,5</b>	<b>108,0</b>

Die diagnostische Latenz bei CU-Patienten war im Median im Alter von 18 bis 19 und 20 bis 21 Jahren am längsten (4,5 und 6,0 Monate). Danach betrug sie 3,0 Monate im Median (Tabelle 32). Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich jedoch ebenfalls nicht (Kruskal-Wallis-Test  $p > 0,05$ ).

Tabelle 32: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Altersgruppen für CU-Patienten.

Colitis ulcerosa					
Alter	Anzahl	Median	IQR (25.-75. Quartil)	Minimum	Maximum
18-19	13	4,5	3,0-7,0	0,8	29,0
20-21	9	6,0	3,0-18,0	1,0	48,0
22-23	17	3,0	1,0-9,0	0,5	36,0
24-25	19	3,0	1,9-24,8	0,8	108,0
<b>gesamt</b>	<b>58</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0-16,3</b>	<b>0,5</b>	<b>108,0</b>

Die diagnostische Latenz der Colitis indeterminata in den Altersgruppen war auf Grund der kleinen Patientenanzahl nicht auswertbar.

In Abbildung 20 wurde das Patientenalter bei Symptombeginn und bei Diagnosestellung dargestellt. Bei Symptombeginn waren 20 der 150 Patienten (13,3 %) jünger als 18 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten war bei Symptombeginn 18 oder 19 Jahre alt (je 22 Patienten). Der Altersmedian bei Symptombeginn lag bei 20,7 Jahren (Min. 13,0 Jahre, Max. 25,9 Jahre). Bei Diagnosestellung war die Mehrzahl der Patienten 20 oder 22 Jahre alt (je 22 Patienten). Der Altersmedian bei Diagnosestellung lag bei 21,8 Jahren (Min 18,0 Jahre, Max. 25,9 Jahre).

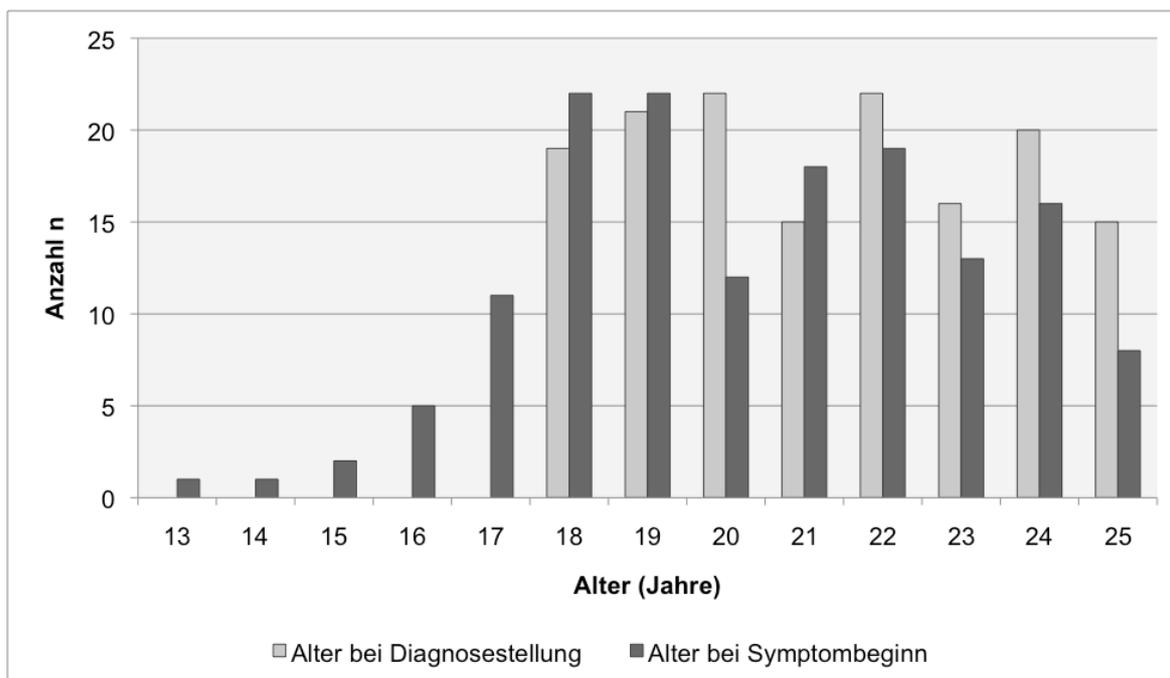


Abbildung 20: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Altersvergleich bei Diagnosestellung und Symptombeginn.

#### 4.2.5.3 Diagnostische Latenz und Lokalisation der Darmentzündung

##### a) Colitis ulcerosa

Von 58 der 79 CU-Patienten (73,4 %) lagen gleichzeitig Daten zur diagnostischen Latenz und zur Lokalisation vor.

In Tabelle 33 und Abbildung 21 wurden Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz im Vergleich der Ausdehnung des Entzündungsprozesses dargestellt. Die längste diagnostische Latenz fand sich bei der ausgedehnten Kolitis (Median 5,0 und MW 13,9 Monate). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der diagnostischen Latenz der Lokalisationen gefunden werden (Kruskal-Wallis-Test und Joncksheere-Terpstra-Test  $p > 0,05$ ).

Tabelle 33: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz in Monaten im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Colitis ulcerosa (Montreal-Klassifikation).

Ausdehnung CU	Anzahl	Median	MW	95 %-CI
<b>E1 ulzerative Proktitis</b>	6	4,0	10,8	2,1-30,0
<b>E2 Linksseitenkolitis</b>	14	3,0	10,3	2,3-18,3
<b>E3 ausgedehnte Kolitis</b>	35	5,0	13,9	6,0-21,8

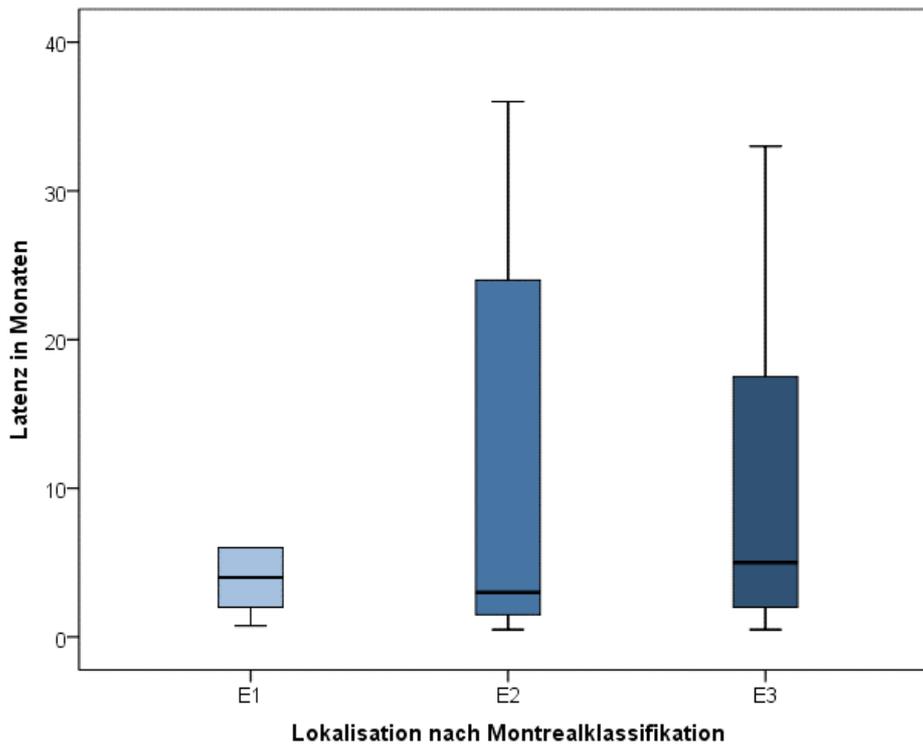


Abbildung 21: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Colitis ulcerosa (Montreal-Klassifikation).

## b) Morbus Crohn

Von 80 der 108 MC-Patienten (74,1 %) lagen gleichzeitig Daten zur diagnostischen Latenz und Lokalisation vor. Zur besseren Aussagekraft wurde die zusätzliche Beteiligung des oberen Magen-Darm-Traktes (L4) außen vor gelassen. In Tabelle 34 und Abbildung 22 wurden Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz im Vergleich der Lokalisation des Entzündungsprozesses dargestellt. Bei Ileumbefall (L1) fand sich die längste diagnostische Latenz (Median 6,0 und MW 14,8 Monate). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der diagnostischen Latenz gefunden werden (Kruskal-Wallis-Test  $p > 0,05$ ).

Tabelle 34: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz in Monaten im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Morbus Crohn (Montreal-Klassifikation).

Lokalisation MC	Anzahl	Median	MW	95 %-CI
L1	17	6,0	14,8	7,7-22,0
L2	5	2,0	10,8	1,2-20,5
L3	33	4,9	11,6	4,4-8,9

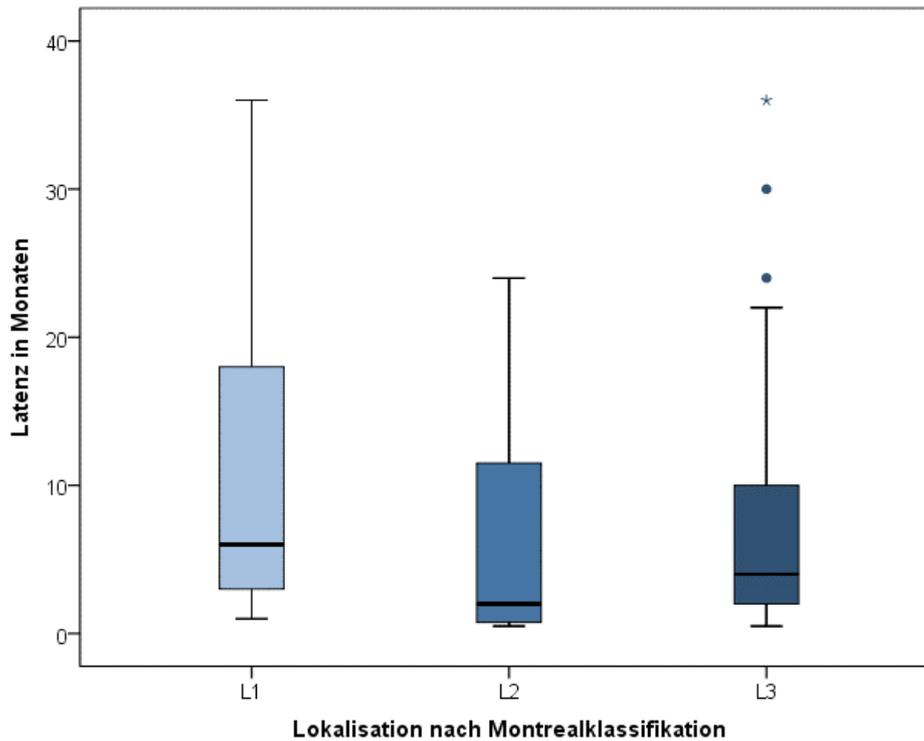


Abbildung 22: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Morbus Crohn (Montreal-Klassifikation).

### 4.3 Untersuchung junger Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 als mögliche zweite Datenquelle des Sächsischen CED-Registers für Kinder und Jugendliche

#### 4.3.1 Altersstruktur der Leipziger Patienten mit CED, die im Zeitraum 2005 bis 2009 an das Sächsische CED-Register gemeldet wurden

Im Zeitraum 2005 bis 2009 wurden insgesamt 23 Kinder, die im Postleitzahlengebiet der Stadt Leipzig wohnten an das CED-Register gemeldet. In Abbildung 23 wurde die altersbezogene Inzidenz für Leipzig dargestellt. Im Alter von 16 Jahren zeigte sich die höchste Inzidenz, danach war ein deutlicher Abfall der Inzidenz zu beobachten.

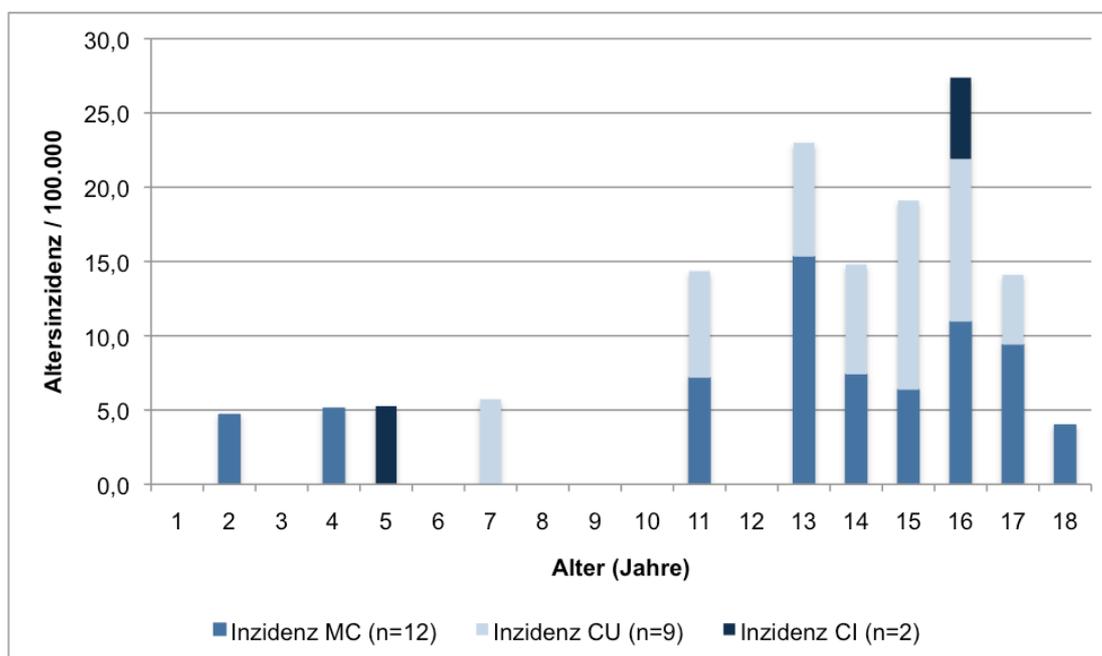


Abbildung 23: Altersbezogene Inzidenz der CED bei Diagnosestellung von Patienten mit CED in der Stadt Leipzig, die im Zeitraum 2005 bis 2009 an das Sächsische CED-Register gemeldet wurden.

### 4.3.2 Tatsächliche Altersstruktur der Leipziger Kinder und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen mit CED im Zeitraum 2005 bis 2009 nach Ergänzung durch die zweite Datenquelle

Es wurden 13 Patienten mit CED unter 18 Jahren aus der Stadt Leipzig bei gastroenterologisch tätigen Internisten betreut, weitere 16 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung genau 18 Jahre alt. Somit wurden neben den 23 an das Register gemeldeten Patienten mit CED zusätzlich 29 Patienten bis 18 Jahre im Postleitzahlengebiet Leipzig von internistischen Kollegen betreut.

Von den insgesamt 52 Patienten mit CED hatten 28 Patienten einen MC, 21 Patienten eine CU und 3 Patienten eine CI.

In Abbildung 24 wurde die korrigierte altersbezogene Inzidenz der Stadt Leipzig dargestellt. Anders als in Abbildung 23 zeigte sich nach Korrektur der Altersverteilung ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz ab einem Diagnosealter von 14 Jahren.

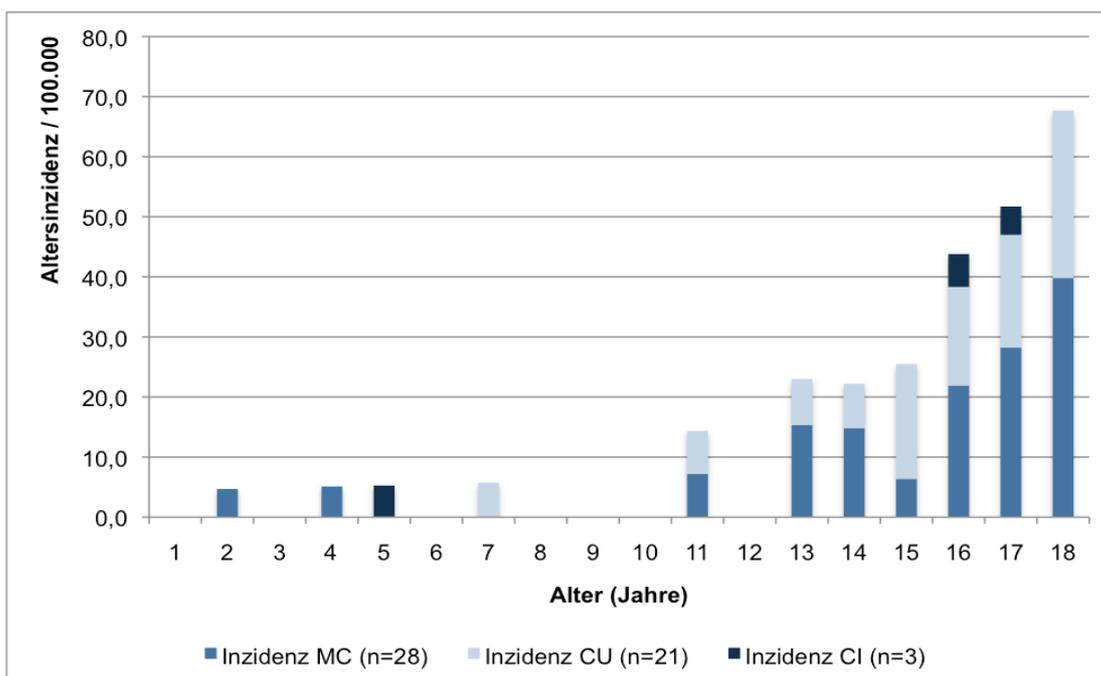


Abbildung 24: Tatsächliche altersbezogene Inzidenz bei Diagnosestellung von Leipziger Kindern und Jugendlichen mit CED im Zeitraum 2005 bis 2009.

In Abbildung 25 wurden die unterschiedlichen Quellen der altersbezogenen Inzidenz dargestellt. Von Erwachsenengastroenterologen wurde 1 Patient im Alter von 14 Jahren, 1 Patient im Alter von 15 Jahren, 3 Patienten im Alter von 16 Jahren und 8 Patienten im Alter von 17 Jahren bei Diagnosestellung betreut.

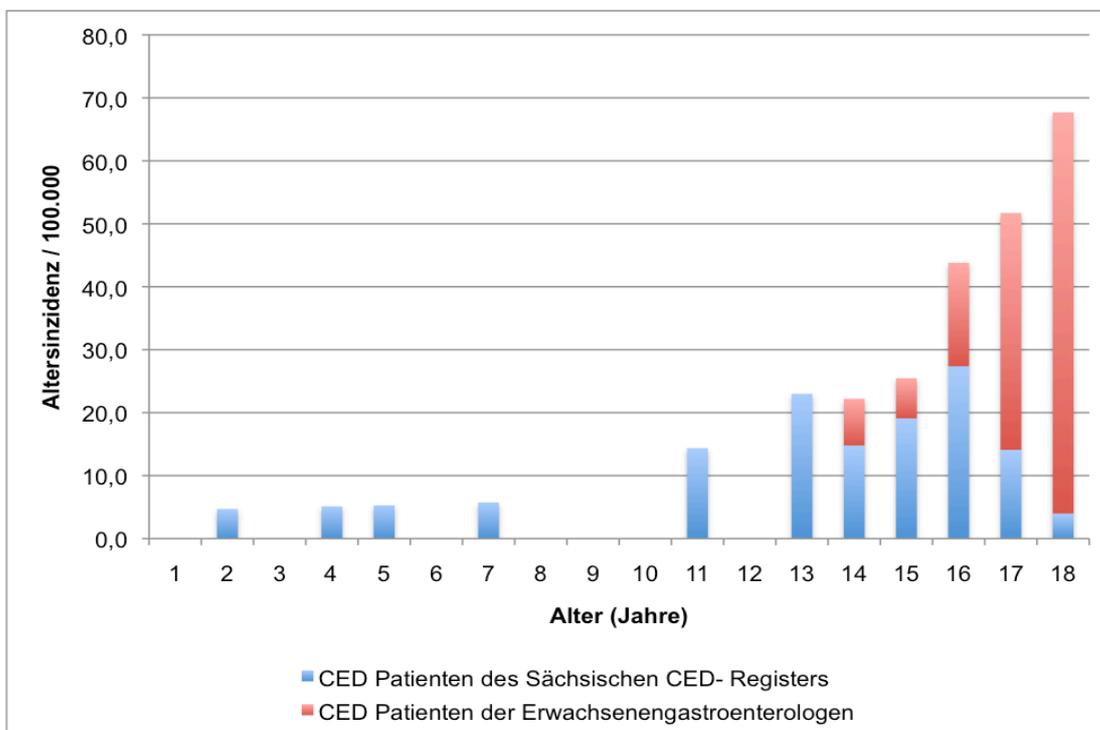


Abbildung 25: Tatsächliche altersbezogene Inzidenz von Leipziger Kindern und Jugendlichen mit CED im Zeitraum 2005 bis 2009 unter Berücksichtigung der Meldungen an das Sächsische CED-Register sowie der zweiten Datenquelle.

In Abbildung 26 wurde die altersbezogene Inzidenz für Leipziger Patienten mit CED bis zum 26. Lebensjahr dargestellt. Berücksichtigt wurden die 23 Meldungen an das Sächsische CED-Register sowie die Untersuchung junger Patienten mit CED aus Leipzig Stadt (n=150).

Von den insgesamt 173 Patienten hatten 96 Patienten einen MC (55,5 %), 65 Patienten eine CU (37,6 %) und 12 Patienten eine CI (6,9 %). Die höchste altersbezogene Inzidenz zeigte sich im Alter von 18 bis 20 Jahren. Danach war ein Abfall der Inzidenzkurve zu beobachten.

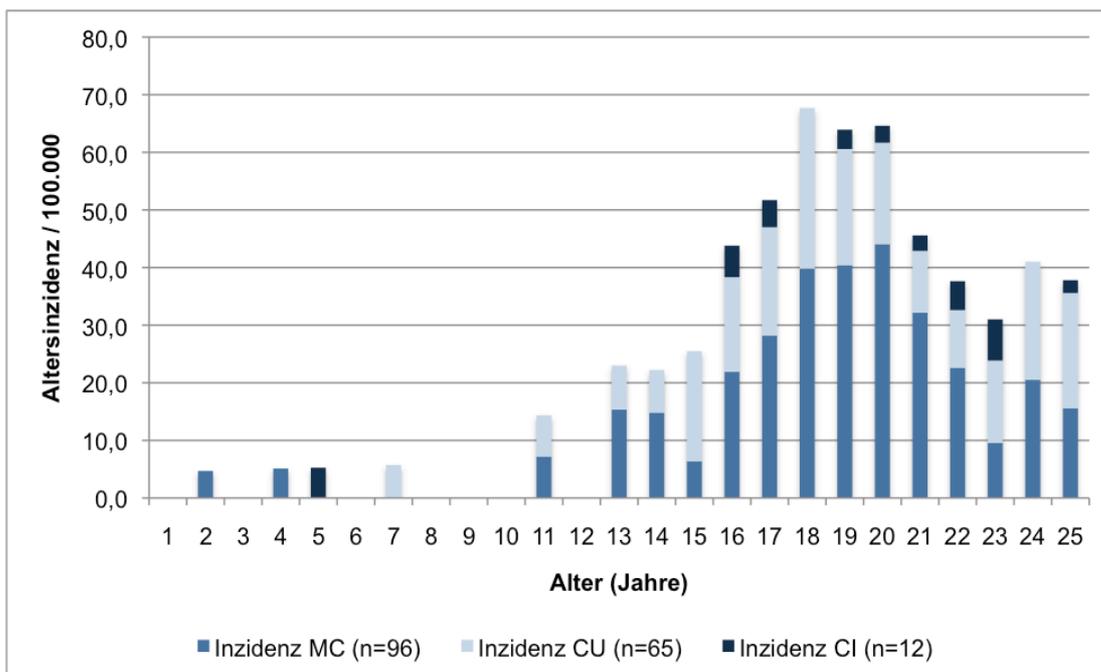


Abbildung 26: Tatsächliche altersbezogene Inzidenz bei Diagnosestellung von 173 Leipziger Patienten mit CED im Alter bis 25 Jahre im Zeitraum 2005 bis 2009 unter Berücksichtigung der Meldungen an das Sächsische CED-Register sowie der zweiten Datenquelle.

#### 4.3.3 Tatsächliche Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 nach Ergänzung durch die zweite Datenquelle

In Tabelle 35 wurde die CED-Inzidenz für Kinder und Jugendliche dargestellt, die bei Diagnosestellung im Zeitraum 2005 bis 2009 in der Stadt Leipzig wohnten und dem Sächsischen CED-Register bekannt waren. Bei einer durchschnittlichen Anzahl von 63.702 Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr in der Stadt Leipzig errechnete sich eine Inzidenz von 6,9/100.000 (95 %-CI 4,0-9,8).

Tabelle 35: Inzidenz der CED in den einzelnen Altersgruppen der Stadt Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 durch an das CED-Register gemeldete Kinder und Jugendliche jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren.

	0-<5 Jahre	5-<10 Jahre	10-<15 Jahre	15-<18 Jahre	0-<18 Jahre	0-<18 Jahre 95 %-CI
<b>Leipzig Einwohner</b>	21456	17483	13715	11049	<b>63702</b>	
<b>Anzahl CED</b>	2	2	7	11	<b>22</b>	
<b>Inzidenz CED</b>	1,9	2,3	10,2	19,9	<b>6,9</b>	<b>4,0-9,8</b>

In Tabelle 36 wurde die tatsächliche CED-Inzidenz für Kinder und Jugendliche dargestellt, die bei Diagnosestellung im Zeitraum 2005 bis 2009 in der Stadt Leipzig wohnten. Die tatsächliche CED-Inzidenz für Leipzig entstand durch zusätzliche Berücksichtigung der Kinder und Jugendlichen mit CED, die von Internisten betreut wurden und deshalb nicht im Sächsischen CED-Register bekannt waren (zweite Datenquelle). Die tatsächliche Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren war mit 11,0/100.000 höher (95 %-CI 7,3-14,6). Dabei betrug die tatsächliche MC-Inzidenz für Patienten unter 18 Jahren 5,7/100.000 (95 %-CI 3,0-8,3), für CU-Patienten 4,4/100.000 (95 %-CI 2,1-6,7) und für CI-Patienten 0,9/100.000 (95 %-CI 0,0-2,0).

In der Altersgruppe 15 bis unter 18 Jahre war die CED-Inzidenz mit 41,6/100.000 (95 %-CI 37,9-45,3) am höchsten. Die tatsächliche MC-Inzidenz dieser Altersgruppe wurde mit 19,9/100.000 (95 %-CI 17,1-22,7), die tatsächliche CU-Inzidenz mit 18,1/100.000 (95 %-CI 15,8-20) bestimmt.

Tabelle 36: Tatsächliche CED-Inzidenz in den einzelnen Altersgruppen bei Kindern und Jugendlichen, die bei Diagnosestellung im Zeitraum 2005 bis 2009 in der Stadt Leipzig wohnten.

	0-<5 Jahre	5-<10 Jahre	10-<15 Jahre	15-<18 Jahre	0-<18 Jahre	0-<18 Jahre 95 %-CI
<b>Leipzig Einwohner</b>	21456	17483	13715	11049	<b>63702</b>	
<b>Anzahl MC</b>	2	0	5	11	<b>18</b>	
<b>Inzidenz MC</b>	1,9	0	7,3	19,9	<b>5,7</b>	<b>3,0-8,3</b>
<b>Anzahl CU</b>	0	1	3	10	<b>14</b>	
<b>Inzidenz CU</b>	0	1,1	4,4	18,1	<b>4,4</b>	<b>2,1-6,7</b>
<b>Anzahl CI</b>	0	1		2	<b>3</b>	
<b>Inzidenz CI</b>	0	1,1		3,6	<b>0,9</b>	<b>0,0-2,0</b>
<b>Anzahl CED</b>	2	2	8	23	<b>35</b>	
<b>Inzidenz CED</b>	1,9	2,3	11,7	41,6	<b>11,0</b>	<b>7,3-14,6</b>

In Tabelle 37 wurde die Inzidenz für Patienten mit CED dargestellt, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht älter als 25 Jahre waren und im Zeitraum 2005 bis 2009 in Leipzig wohnten. Es wurden insgesamt 173 Kinder und junge Erwachsene bis zu einem Alter von 25 Jahren mit CED beobachtet. Die CED-Inzidenz für diese Altersgruppe betrug 28,1/100.000 (95 %-CI 24,2-32,1). Dabei betrug die MC-Inzidenz 15,4/100.000 (95 %-CI 12,5-18,4), die CU-Inzidenz 10,2/100.000 (95 %-CI 8,3-13,1) und die CI-Inzidenz 2,0/100.000 (95 %-CI 0,9-3,0) bis zum 26. Lebensjahr.

Tabelle 37: Inzidenz für alle Patienten mit CED bis zum Alter von 25 Jahren, die bei Diagnosestellung im Zeitraum 2005 bis 2009 in der Stadt Leipzig wohnten.

	Anzahl	Inzidenz pro 100.000 Einwohner bis 25 Jahre 2005-2009	95 %-CI
<b>MC</b>	95	15,4	12,5-18,4
<b>CU</b>	66	10,2	8,3-13,1
<b>CI</b>	12	2,0	0,9-3,0
<b>CED</b>	173	28,1	24,2-32,1

Mittlere Einwohnerzahl im Zeitraum 2005 bis 2009 bis 25 Jahre in der Stadt Leipzig laut Statistischem Landesamt Sachsen: 123.069.

## 5. DISKUSSION

Gegenwärtig manifestieren sich chronisch entzündliche Darmerkrankungen in 15 bis 25 % der Fälle im Kindes- und Jugendalter (70). Dabei ist die regionale Vergleichbarkeit der CED-Erkrankungshäufigkeit im Kindes- und Jugendalter auf Grund unterschiedlicher Altersgrenzen und Studiendesigns erschwert.

Im Jahr 2000 wurde das Sächsische CED-Register für Kinder und Jugendliche gegründet. Alle 31 sächsische Kinderkliniken melden seitdem bis zur Gegenwart die durch pädiatrische Gastroenterologen betreuten Patienten mit CED an das Register. Sowohl im Sächsischen CED-Register aber auch in anderen pädiatrischen Publikationen fiel auf, dass die höchste CED-Inzidenz das Lebensalter zwischen 13 bis 15 Jahren betraf (9; 99; 102; 104; 105, 115). Jugendliche im Alter von 16 und 17 Jahren sind scheinbar seltener betroffen.

In dieser Arbeit wurden die bisher noch nicht zusammengefassten und unveröffentlichten Daten des sächsischen Registers im Zehnjahreszeitraum 2000 bis 2009 ausgewertet.

Es erscheint problematisch, dass an das Sächsische CED-Register bisher ausschließlich die Kinderkliniken meldeten. Auch wenn in Sachsen traditionell die überwiegende Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen von Pädiatern betreut werden, musste angenommen werden, dass insbesondere Jugendliche auch von internistischen Kollegen behandelt und damit nicht im Sächsischen CED-Register für Kinder und Jugendliche erfasst werden.

Deshalb wurde im zweiten Schritt eine retrospektive Analyse der Leipziger Patienten mit CED durchgeführt. In dieser Untersuchung sollten ausnahmslos alle in Leipzig wohnenden Patienten mit CED erfasst werden, die im Zeitraum 2005 bis 2009 im Kindes- und Jugendalter bei Erkrankungsbeginn sowohl an das Register gemeldet wurden als auch möglicherweise von internistischen Kollegen betreut wurden und somit dem Register unbekannt waren. Für diese retrospektive Analyse wurden von allen gastroenterologisch tätigen Internisten der Stadt Leipzig die Daten der Patienten mit CED ausgewertet, die im Zeitraum 2005 bis 2009 erkrankten und nicht älter als 25 Jahre waren. Es war zunächst zu prüfen, ob bei einigen dieser Patienten die Diagnose einer CED vor dem 18. Geburtstag gestellt wurde. Aus der Anzahl der Patienten dieser zweiten Datenquelle und den bereits

bekannten Patienten des CED-Registers würde sich die tatsächliche CED-Inzidenz bei Diagnosestellung von Kindern und Jugendlichen in der Stadt Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 errechnen.

Wir mutmaßten weiterhin, dass bei einigen Patienten die CED zwar erst im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert wurde, die Erkrankung aber deutlich früher mit langer diagnostischer Latenz bereits im Kindes- und Jugendalter begann. Diese Erfahrungen hatten uns Internisten für Einzelfälle bestätigt. Begründet wurde die lange diagnostische Latenz durch die besonderen Lebensumstände dieser Altersperiode: Abitur, Beginn von Studium oder Berufsausbildung, erste Liebe.

Zur Überprüfung dieser These wurden die Daten von jungen Patienten mit CED bis zum Alter von 25 Jahren bei Diagnosestellung berücksichtigt. Bei Bestätigung der These der langen diagnostischen Latenz junger Erwachsener ergäbe sich eine noch höhere tatsächliche CED-Inzidenz für Kinder und Jugendliche.

### **Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr**

In Abbildung 27 wurden die epidemiologischen Daten der wichtigsten veröffentlichten pädiatrischen Studien den Untersuchungsergebnissen der CED-Inzidenz des Sächsischen CED-Registers sowie den Daten zur tatsächlichen CED-Inzidenz von Kindern und Jugendlichen in der Stadt Leipzig gegenübergestellt.

Wir fanden für Sachsen eine Inzidenz der CED von 8,2 bezogen auf 100.000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, wobei die MC-Inzidenz 4,8/100.000, die CU-Inzidenz 2,8/100.000 und die CI-Inzidenz 0,6/100.000 betrug.

Durch die retrospektive Analyse der Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009, welche bei internistischen Kollegen betreut wurden (zweite Datenquelle) errechnete sich eine tatsächliche Inzidenz von 11,0/100.000 in der Stadt Leipzig. Die MC-Inzidenz betrug 5,7/100.000, die CU-Inzidenz 4,4/100.000 und die CI-Inzidenz 0,9/100.000.

Nach Auswertung der aktuell verfügbaren epidemiologischen Studien wurde in Ontario, Canada/Süd-West die höchste Inzidenz von CED bei Kindern unter 18 Jahren mit 13,3/100.000 beschrieben. Die MC-Inzidenz betrug hier 4,9/100.000, die CU-Inzidenz 8,1/100.000 (54). In Norwegen fand sich bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren eine CED-Inzidenz von 10,9/100.000,

wobei die MC-Inzidenz 6,8/100.000 und die CU-Inzidenz 3,6/100.000 betrug (108). Verglichen mit der CED-Inzidenz in Norwegen war die Inzidenz in Sachsen niedriger. Nach Korrektur der sächsischen Daten durch die zweite Datenquelle der Leipziger Untersuchung wurde für die Region Leipzig jedoch eine ähnlich hohe Erkrankungshäufigkeit der CED wie in Norwegen beobachtet. Sowohl in Norwegen als auch in Kanada wurden alle epidemiologischen Daten für Patienten mit CED durch Verwendung einer Health Administration Datenbank oder durch Einbeziehung der Erwachsenenmediziner erfasst.

Unsere Untersuchung der Leipziger Region legt nahe, dass die sächsische CED-Inzidenz für Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 18 Jahren, die sich ausschließlich aus den vorliegenden Daten des Sächsischen CED-Registers errechnete, bisher vermutlich deutlich zu niedrig bestimmt wurde. Dennoch war selbst die CED-Register-Inzidenz im Vergleich zu benachbarten Ländern wie Polen (2,7/100.000) und Tschechien (1,25/100.000) bedeutend höher (96; 99), mit der CED-Inzidenz in Schweden (7,0/100.000) und Finnland (7,0/100.000) vergleichbar und etwas höher als in den Niederlanden (5,2/100.000; 103; 105; 106).

Somit ist CED-Inzidenz des Sächsischen CED-Registers mit 8,2/100.000 Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren eine der höchsten weltweit. Die Korrektur der Inzidenz durch die zweite Datenquelle in Leipzig machte deutlich, dass die CED-Inzidenz in der Stadt Leipzig im Sächsischen CED-Register etwa um 37 % zu niedrig bestimmt wurde, weil nicht alle Jugendlichen im Register erfasst wurden (CED-Inzidenz des CED-Registers in Leipzig 6,9/100.000, CED-Inzidenz mit zweiter Datenquelle in Leipzig 11,0/100.000 Kinder und Jugendliche). Wir können vermuten, dass dieses Phänomen auch auf andere sächsische Regionen zutrifft. Diese Problematik wird in vielen epidemiologischen Studien dadurch berücksichtigt, dass pädiatrische Daten ausschließlich bis zum 15. oder 16. Lebensjahr gesammelt und ausgewertet werden (96; 97; 98; 100; 104; 106; 107). Aus unserer Sicht ist dieses Herangehen für das Fachgebiet der Kinder- und Jugendheilkunde jedoch bedauerlich. Eine der wesentlichsten Besonderheiten der modernen Pädiatrie besteht in der Betreuung der Patienten von der Neugeborenenperiode bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres. Um in Zukunft alle Kinder und Jugendlichen zu erfassen, wäre es erstrebenswert, die gastroenterologisch tätigen internistischen Kollegen in das Register

einzu beziehen. Erst dann sind valide epidemiologische Daten zu CED im Kindes- und Jugendalter möglich.

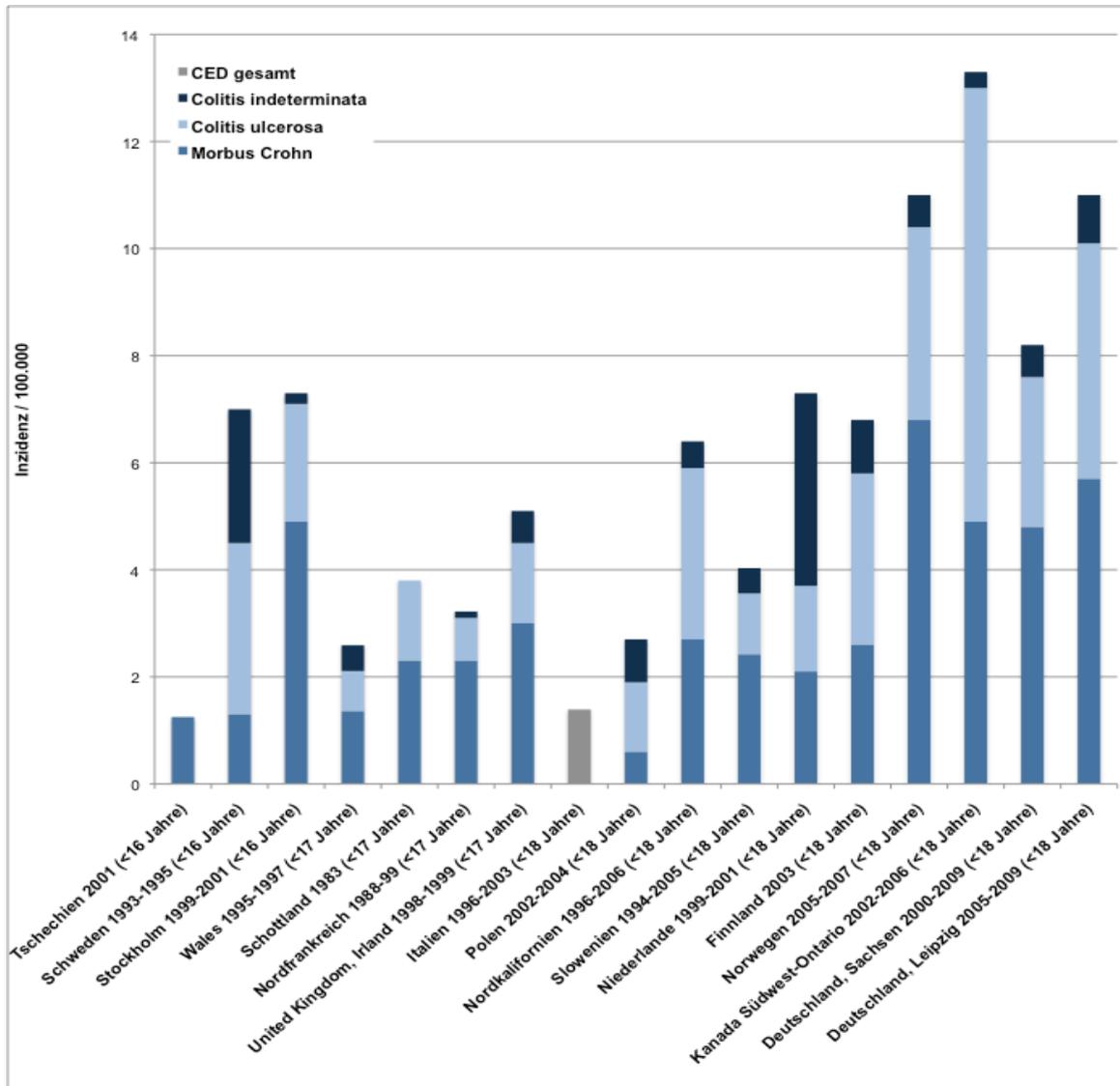


Abbildung 27: Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16., 17. und 18. Lebensjahr weltweit (54;95-108, CED-Register Sachsen, eigene Daten Leipzig).

Im Kindes- und Jugendalter kam es etwa ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu einem deutlichen Anstieg von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In einem Reviewartikel zur Epidemiologie von CED im Kindes- und Jugendalter wurden 9 Studien zum zeitlichen Trend der Inzidenzen ausgewertet. Ein Anstieg der CED-Inzidenz wurde in 7 Studien beobachtet, in einer Studie wurde über einen Rückgang der Inzidenz und in zwei Studien über

eine Inzidenz-Stabilisierung berichtet. Im Kindesalter wurde vor allem ein Anstieg der Inzidenz von Morbus Crohn beobachtet: in 15 Studien wurde eine erhöhte MC-Inzidenz und nur in einer Studie ein Rückgang der MC-Inzidenz registriert (56). Dieser Trend wurde auch bei Erwachsenen beobachtet (60; 61; 62).

In Schweden wurde in den Jahren 1984 bis 1986 eine CED-Inzidenz von 4,8/100.000 bestimmt. Etwa 10 Jahre später wurde die CED-Inzidenz 1,5fach höher gefunden. (1993-1995: 7,0/100.000). Dieser Inzidenzanstieg war allerdings nur für die Colitis ulcerosa zu beobachten, während die Inzidenz des Morbus Crohn und der Colitis indeterminata stabil blieben (106). Turunen et al. fanden in Finnland im Vergleich der Zeiträume 1987 zu 2003 eine nahezu verdoppelte CED-Inzidenz (3,9/100.000 versus 7,0/100.000). In Finnland betraf dieser Inzidenzanstieg alle Krankheitsgruppen (105). Eine kanadische Studie aus dem Jahr 2009 berichtete jedoch über einen Inzidenzrückgang der CED von 14,3/100.000 in den Jahren 1997-2001 auf 12,4/100.000 in den Jahren 2002-2006 (54). Allerdings verdoppelte sich hier die MC-Inzidenz nahezu (3,5/100.000 versus 6,01/100.000) während die CU-Inzidenz sank (10,6/100.000 versus 6,01/100.000). Im Sächsischen CED-Register war die CED-Inzidenz ebenfalls leicht rückläufig. Die höchste CED-Inzidenz bei sächsischen Kindern und Jugendlichen wurde im Jahr 2004 mit 10,6/100.000 registriert. Danach wurde ein leichter Inzidenzrückgang mit anschließender Stabilisierung beobachtet. Im ersten Fünfjahreszeitraum des Registers (2000 bis 2004) betrug die durchschnittliche CED-Inzidenz 8,6/100.000, im zweiten Fünfjahreszeitraum (2005 bis 2009) 7,7/100.000. Dieser Rückgang war ausschließlich auf die niedrigere CU-Inzidenz im letzten Fünfjahreszeitraum zurückzuführen (3,1/100.000 versus 2,5/100.000), während die Inzidenz von Morbus Crohn (4,9/100.000 versus 4,8/100.000) und Colitis indeterminata (0,6/100.000 versus 0,5/100.000) stabil blieb.

### **Prävalenz der CED bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr**

Die durchschnittliche Anzahl von Kindern und Jugendlichen, die im Zeitraum 2000 bis 2009 jeweils bis zum 18. Lebensjahr wegen einer CED in sächsischen Kinderkliniken stationär oder ambulant betreut wurden (durchschnittliche CED-Prävalenz) betrug 35,8/100.000. Im Durchschnitt wurden in diesem Zeitraum 21,3 MC-Patienten, 11,7 CU-Patienten und 2,6 CI-Patienten pro 100.000 Kinder und

Jugendliche betreut. Die höchste CED-Prävalenz fand sich im Jahr 2004 mit 42,4/100.000 Kindern und Jugendlichen. Im folgendem Jahr sank die Prävalenz leicht und blieb bis 2009 nahezu konstant.

Es gibt nur wenige pädiatrische Studien, die über die Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen berichten. Die internationale Vergleichbarkeit ist auch hier durch unterschiedliche Altersgrenzen erschwert.

In Ontario/Kanada stieg die CED-Prävalenz zwischen 1994 und 2005 deutlich an. Während im Jahr 1994 insgesamt 42,1/100.000 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren von einer CED betroffen waren, stieg die Anzahl der zu betreuenden Patienten mit CED im Kindesalter im Jahr 2005 auf 56,3/100.000 an. Die MC-Prävalenz betrug hier 31,6/100.000, die CU-Prävalenz 19,7/100.000 (111). In der kanadischen Studie wurden ausschließlich Kinder bis zum 15. Lebensjahr berücksichtigt. Da die Erkrankungshäufigkeit der CED insbesondere in den späten Jugendjahren zunimmt, ist die CED-Prävalenz bis zum 18. Lebensjahr in Kanada höher zu schätzen. Dies belegte eine andere kanadische Studie in Alberta von Kindern und Adoleszenten unter 20 Jahren im Zeitraum von 1998-2000 mit einer MC-Prävalenz von 71,1/100.000 und einer CU-Prävalenz von 30,7/100.000 (112). In Schweden wurde eine niedrigere Prävalenz der CED als in Sachsen gefunden, wobei auch hier die Altergrenze bei 16 Jahren lag. Die Prävalenz für CED betrug 18,2/100.000 Kinder und Jugendliche, für Morbus Crohn 6,2/100.000 und für Colitis ulcerosa 7,5/100.000. Die CI-Prävalenz wurde in Schweden mit 4,2/100.000 Kindern und Jugendlichen höher als in Sachsen bestimmt (113).

In Schottland wurde zwar im Vergleich zu Sachsen ebenfalls eine deutlich niedrigere CED-Prävalenz beobachtet (MC 13,7/100.000, CU 9,2/100.000). Da aber auch bei dieser Untersuchung die Altersgrenze bei 16 Jahren lag (114), sind die Ergebnisse letztlich nicht vergleichbar. In Nordkalifornien wurden mit Sachsen vergleichbare Ergebnisse durch eine identische Altersgrenze (<18 Jahre) veröffentlicht. Es fand sich im Gegensatz zu unseren Daten eine höhere CU-Prävalenz mit 19,5/100.000. Die MC-Prävalenz war niedriger 12,0/100.000 und die CI-Prävalenz ähnlich mit 3,5/100.000 (101).

## **Altersstruktur der CED bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

Das Hauptmanifestationsalter des Morbus Crohn liegt zwischen 15 und 24 Jahren. Die Inzidenz der Colitis ulcerosa erreicht ca. 5 bis 10 Jahre später ihren Höhepunkt. Während die Inzidenz des Morbus Crohn nach den 30. Lebensjahr deutlich sinkt, ist bei der Colitis ulcerosa ein Plateau zu beobachten mit einem erneuten Anstieg der Inzidenz jenseits des 50. Lebensjahres (58). Eine kürzlich veröffentlichte kanadische Studie fand einen signifikanten Anstieg der Inzidenz des Morbus Crohn in den Altersgruppen 6 Monate bis 4 Jahre (5 % pro Jahr,  $p=0,03$ ) und 5 bis 9 Jahre (7,6 % pro Jahr,  $p<0,001$ ) (69). Abramson et al. fanden einen Inzidenzanstieg der 10- bis 14-jährigen CU-Patienten in den Jahren 1996 bis 2006 für Nordkalifornien (101).

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung des Sächsischen CED-Registers betrug für MC 13,9 Jahre, für CU 13,8 Jahre und für CI 13,9 Jahre. Der Altersmedian war ebenfalls gleich verteilt: 13,0 Jahre für den MC, 12,9 Jahre für die CU und 13,2 Jahre für die CI. Abramson et al. fanden ähnliche Ergebnisse für den Altersmittelwert (MC 13,5 Jahre, CU 13,4 Jahre, CI 11,8 Jahre) in Nordkalifornien (101). In Finnland betrug der Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen für MC 11,9 Jahre. Für die CU und CI fanden sich niedrigere Mittelwerte (CU 10,9 Jahre, CI 10,8 Jahre; 105). Ähnliche Ergebnisse wurden in weiteren Studien ebenfalls beobachtet (54, 102; 108; 115).

Besonderes Augenmerk dieser Arbeit lag auf der Beurteilung und Korrektur der altersbezogenen Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen.

Die höchste altersbezogene Inzidenz in Sachsen fand sich bei 13-jährigen Kindern mit 18,2/100.000 Kinder in Sachsen. Ab dem 15. Lebensjahr zeigte sich ein deutlicher Inzidenzabfall im Sächsischen CED-Register (siehe Abbildung 7). Dieses Abknicken der Inzidenzkurve mit zunehmendem Alter ist in zahlreichen pädiatrischen Studien ebenfalls zu sehen (9; 99; 102; 104; 105; 115). Durch Ergänzung der in Leipzig wohnhaften Patienten unter 18 Jahren, die von internistischen Kollegen betreut wurden, konnte eine deutliche Korrektur der Altersstruktur vorgenommen werden. In Leipzig war nun im Gegensatz zur Altersverteilung des CED-Registers ein kontinuierlicher Anstieg der

altersbezogenen Inzidenz bis zum Alter von 18 Jahren zu beobachten (siehe Abbildung 24).

Eine kontinuierlich ansteigende altersbezogene Inzidenz fanden auch van der Zaag-Loonen et al. Hier wurden die Daten der meldenden Kinderärzte durch die histologische Datenbank der Niederlande ergänzt (103). Möglicherweise wurde in dieser Untersuchung die CED-Inzidenz jedoch überbewertet, da nicht allein durch die Histologie die Diagnose einer CED gestellt werden kann.

Unsere Untersuchung zeigte, dass insbesondere Jugendliche ab 16 Jahren auch durch gastroenterologisch tätige Internisten in Leipzig betreut wurden. Somit waren die Angaben zur Inzidenz bis zum 18. Lebensjahr im Sächsischen CED-Register deutlich zu niedrig. Offenbar manifestiert sich aber gerade in diesem Lebensalter bei Jugendlichen eine CED. Die Ergebnisse unserer Untersuchung machen die Notwendigkeit einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit mit unseren internistischen Kollegen deutlich. Unsere Untersuchung zeigte aber auch, dass unter 16 Jahren die epidemiologischen Daten im Sächsischen CED-Register nahezu valide sind.

Bis zum 26. Lebensjahr betrug die CED-Inzidenz in Leipzig 28,1/100.000. Die höchste CED-Inzidenz zeigte sich im Alter von 18 bis 20 Jahren in Leipzig.

### **Geschlecht von Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CED**

Im Kindesalter tritt der Morbus Crohn bei Knaben häufiger auf. Gearry et al. fanden eine niedrigere Prävalenz des Morbus Crohn bei weiblichen Patienten unter 20 Jahren. Dagegen ist im Erwachsenenalter die Prävalenz des Morbus Crohn bei Frauen höher (64). Dies konnte in weiteren Studien ebenfalls beobachtet werden und deckt sich mit unseren Ergebnissen (65; 57;109).

In Sachsen fand sich eine ausgeglichene Geschlechterverteilung der CED im Kindes- und Jugendalter (Geschlechterverhältnis 0,98), wobei mehr Jungen an einem Morbus Crohn (Geschlechterverhältnis 1,16) erkrankten. Bemerkenswert ist, dass sich das Geschlechterverhältnis beim Morbus Crohn ab dem 16. Lebensjahr umkehrte und mehr Mädchen betroffen waren.

In Leipzig erkrankten ebenfalls mehr junge Frauen zwischen 18 und 25 Jahren an einem Morbus Crohn (Geschlechterverhältnis 0,46).

Bei der Colitis ulcerosa wurden unterschiedliche Geschlechterverteilungen beobachtet. Über ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis (64; 109) oder eine männliche Prädominanz im Erwachsenenalter wurde berichtet (57). Im Kindesalter wurden ebenfalls unterschiedliche Geschlechterverteilungen beobachtet: neben einem ausgeglichenem Verhältnis wurde eine männliche oder eine weibliche Prädominanz beschrieben (95; 105; 106).

In Sachsen erkrankten mehr Mädchen an einer Colitis ulcerosa (Geschlechterverhältnis 0,75), dagegen wurde bei den jungen Patienten mit CED in Leipzig eine männliche Prädominanz der Colitis ulcerosa gefunden (Geschlechterverhältnis 1,47).

### **Lokalisation der CED bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

In den Abbildungen 28 und 29 wurden die in pädiatrischen Studien beschriebenen Entzündungslokalisationen bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn den Ergebnissen des Sächsischen CED-Registers sowie der Untersuchung der Leipziger jungen Erwachsenen gegenübergestellt.

Bei sächsischen Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa fand sich bei 9,3 % eine ulzerative Proktitis (E1), bei 22,1 % eine Linksseitenkolitis (E2) und bei 68,6 % eine ausgedehnte Kolitis (E3). Bei den jungen Erwachsenen in Leipzig wurde die ausgedehnte Kolitis im Vergleich dazu etwas seltener beobachtet (59,2 %). In Slowenien (67 %) und Norwegen (68 %) war die prozentuale Häufigkeit der ausgedehnten Kolitis mit Sachsen vergleichbar (102; 108). Kugathasan et al. fanden in Wisconsin dagegen sogar bei 90 % der Kinder und Jugendlichen eine ausgedehnte Kolitis (115). In Frankreich (32 %) und Italien (49 %) waren wiederum weniger Kinder und Jugendliche von einer Pankolitis betroffen (95; 100).

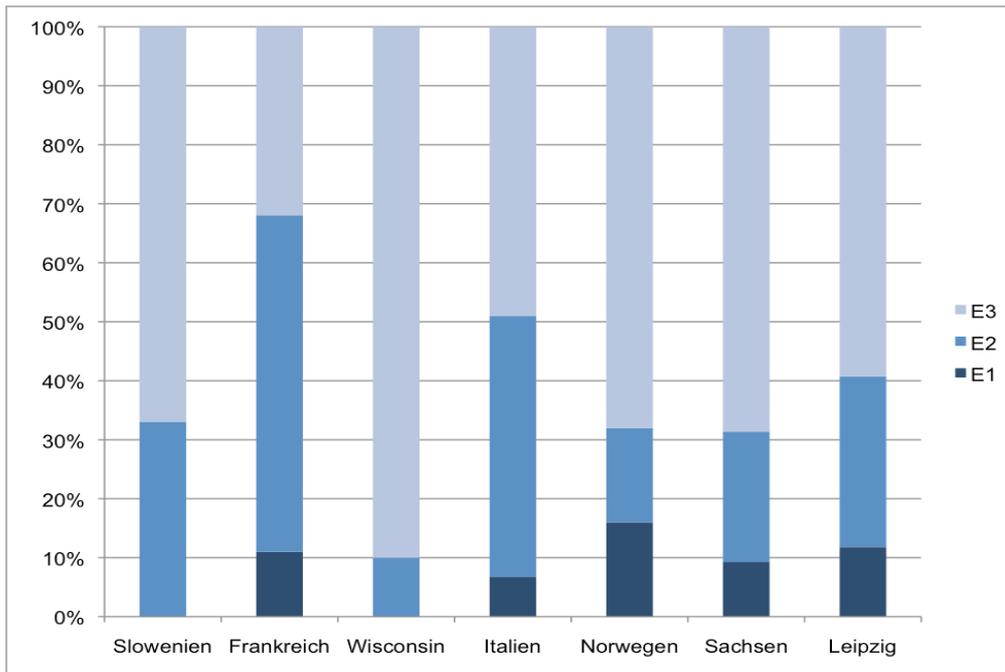


Abbildung 28: Lokalisation der Colitis ulcerosa (Montreal-Klassifikation) in Sachsen und Leipzig im internationalen Vergleich (95; 100; 102; 108; 115).

In Sachsen fand sich bei 14,3 % der Kinder und Jugendlichen eine isolierte Lokalisation des Morbus Crohn im Ileum (L1), dagegen war bei 36,1 % der jungen Erwachsenen in Leipzig das Ileum betroffen. Weiterhin fand sich bei 31 % der sächsischen Kinder und Jugendlichen ein isolierter Kolonbefall (L2), bei den jungen Erwachsenen in Leipzig war lediglich in 16,7 % das Kolon betroffen. Der ileokolische Befall des Morbus Crohn (L3) war bei beiden Gruppen die häufigste Lokalisation (Sachsen 54,2 %, Leipzig 47,2 %). Dies ist mit den Beobachtungen von Meinzer et al. konform: Bei jungen Kindern mit Morbus Crohn ist häufiger das Kolon befallen, während der isolierte Ileumbefall erst bei älteren Kindern und Jugendlichen auftritt (66). Der Unterschied der Entzündungslokalisation zwischen jungen und älteren Kindern bzw. Erwachsenen könnte auf verschiedene Subgruppen und Entitäten sowie genetische Prädispositionen des Morbus Crohn hinweisen.

Während 35,7 % der sächsischen Kinder und Jugendlichen eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes (L4) aufwiesen, lag bei lediglich 18,5 % der Leipziger jungen Erwachsenen eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes vor. Polito et al. fanden ebenfalls bei jungen Patienten unter 20 Jahren häufiger eine Beteiligung des oberen Magen-Darm-Traktes (23). Perminow et al. fanden

sogar bei 76 % der Kinder und Jugendlichen mit Morbus Crohn in Norwegen eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes (108). In Italien (10,7 %), Wisconsin (14 %) und Slowenien (12 %) wurde die Beteiligung des oberen Magen-Darm-Traktes seltener beobachtet (95; 102; 115).

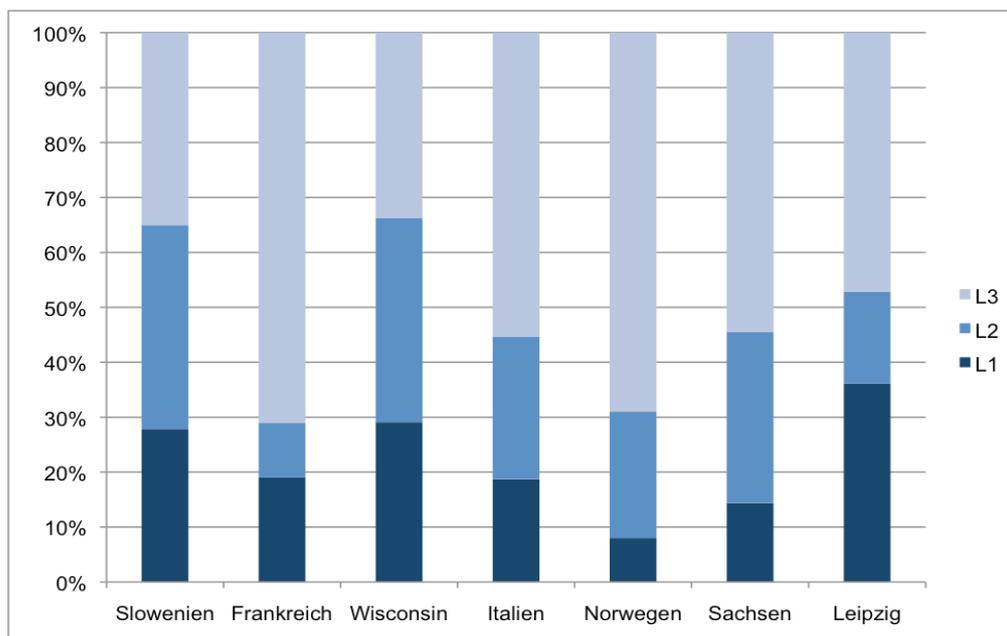


Abbildung 29: Lokalisation des Morbus Crohn (Montreal-Klassifikation) in Sachsen und Leipzig im internationalen Vergleich (95; 100; 102; 108; 115).

### **Diagnostische Latenz von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

Die diagnostische Latenz beschreibt den Zeitraum von Symptombeginn bis zur endgültigen Diagnosestellung. Aus den Daten des Sächsischen CED-Registers wurden für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa jeweils eine erstaunlich kurze diagnostische Latenz errechnet. Es ist zu bedenken, dass diese Erkrankungen oftmals uncharakteristisch beginnen und bei Kinderärzten immer noch als seltene Erkrankungen gelten. Der Median bzw. der arithmetische Mittelwert für die diagnostische Latenz bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde für Morbus Crohn mit 4,0 bzw. 6,2 Monate bestimmt. Für Colitis ulcerosa wurde mit 3,0 bzw. 5,2 Monaten erwartungsgemäß eine etwas kürzere diagnostische Latenz ermittelt, ähnlich für Colitis indeterminata (3,0

Monate bzw. 4,7 Monate). Die unterschiedliche diagnostische Latenz von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa war signifikant.

Die diagnostische Latenz bei den 18- bis 25- jährigen Patienten mit CED in Leipzig wurde etwas länger als bei den sächsischen Kindern bestimmt. Median bzw. arithmetischer Mittelwert der diagnostischen Latenz betragen für junge MC-Patienten 4,5 bzw. 12,6 Monate, für junge CU-Patienten 3,0 bzw. 12,4 Monate sowie für junge CI-Patienten 2,5 bzw. 4,3 Monate. Obwohl sich die Mittelwerte und Mediane der Krankheitsgruppen in typischer Weise unterscheiden, konnte dieser Unterschied statistisch nicht als signifikant gesichert werden.

Die internationale Vergleichbarkeit der diagnostischen Latenz ist durch unterschiedliche statistische Angaben (Median oder Mittelwert) erschwert. Allen gemeinsam ist jedoch die längere diagnostische Latenz des Morbus Crohn (32; 54; 95; 97; 102; 108; 115; 116; 117; 118). In einer kürzlich veröffentlichten Studie von CEDATA® fanden sich vergleichbare Latenzen. Die diagnostische Latenz des Morbus Crohn betrug im Median 5 Monate, der Colitis ulcerosa 3 Monate und der Colitis indeterminata 4 Monate (32). In Norwegen und Großbritannien/Nordirland betrug die diagnostische Latenz des Morbus Crohn im Median 5 Monate und der Colitis ulcerosa 4 Monate (10; 12). Es wurden aber auch längere diagnostische Latenzen berichtet. Grieci et al. fanden bei Kindern und Jugendlichen in Kanada eine diagnostische Latenz beim Morbus Crohn von 9,1 Monaten (Mittelwert). Der Mittelwert der diagnostischen Latenz der Colitis ulcerosa betrug 6,7 Monate und der Colitis indeterminata 12,0 Monate (54).

### **Diagnostische Latenz und Entzündungslokalisation bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

Blutige Stühle als Hauptsymptom der Colitis ulcerosa führen in den meisten Fällen rasch zur Vorstellung beim Arzt und damit zu einer kürzeren diagnostischen Latenz (118). Die Symptome bei Morbus Crohn-Patienten sind oftmals je nach Befallsmuster und Lokalisation zunächst unspezifisch und zum Erkrankungsbeginn uncharakteristisch mit der Folge einer längeren diagnostischen Latenz. Besonders bei einem Dünndarmbefall ist mit einer längeren diagnostischen Latenz zu rechnen (32; 110; 118). Wir fanden im Sächsischen CED-Register allerdings keine eindeutige Korrelation zwischen der

diagnostischen Latenz und der Lokalisation des Morbus Crohn (MW L1 6,7 Monate, L2 5,2 Monate, L3 6,6 Monate). In Leipzig zeichnete sich bei den jungen Erwachsenen jedoch ein Trend hinsichtlich einer längeren diagnostischen Latenz bei Ileumbefall ab (MW L1 14,8 Monate, L2 10,8 Monate, L3 11,6 Monate), wenngleich dieser Unterschied, möglicherweise auf Grund der kleinen Patientenzahl, statistisch nicht signifikant war.

Weiterhin fanden wir im Sächsischen CED-Register für Kinder und Jugendliche einen Trend zur längeren diagnostischen Latenz bei Colitis ulcerosa-Patienten mit ausgedehntem Befund (E3). Dieses Phänomen wurde bisher noch nicht in anderen pädiatrischen Studien berichtet. Offenbar blieben die anfänglichen Symptome bei diesen Patienten zunächst unbemerkt und führten erst dann zur ärztlichen Untersuchung, als bereits weite Teile des Kolons befallen waren. Auch bei den jungen Patienten mit CED in Leipzig zeigte sich ein Trend zur verlängerten diagnostischen Latenz bei ausgedehnter Kolitis (MW E1 10, Monate, E2 10,3 Monate, E3 13,9 Monate). Dieser Trend konnte jedoch statistisch nicht nachgewiesen werden.

### **Diagnostische Latenz und Erkrankungsalter**

Wir fanden im Sächsischen CED-Register eine längere diagnostische Latenz bei jungen Kindern (0-4 Jahre MW 9,0 Monate, 5-9 Jahre MW 6,4 Monate, 10-14 Jahre MW 5,2 Monate, 15-17 Jahre MW 5,7 Monate). Dies deckt sich ebenfalls mit den internationalen Beobachtungen (32; 67; 95; 118).

Um die These einer längeren diagnostischen Latenz bei Adoleszenten zu untersuchen, wurden die Daten der jungen Patienten mit CED in Leipzig aufgearbeitet. Wir fanden eine längere diagnostische Latenz bei Patienten mit Morbus Crohn in den Altersgruppen der 20- bis 21-jährigen und 22- bis 23-jährigen jungen Erwachsenen (8,0 und 5,5 Monate). Allerdings war die diagnostische Latenz bei diesen Patientengruppen nicht so lang, wie zunächst vermutet. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa beobachteten wir eine etwas längere diagnostische Latenz in den Altersgruppen der 18- bis 19-jährigen und 20- bis 21-jährigen jungen Erwachsenen (4,5 und 6,0 Monate). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, bestätigt jedoch zumindest teilweise die

Beobachtungen einiger internistischer Kollegen über eine längere diagnostische Latenz im Adoleszentenalter.

Für uns war besonders interessant, dass bei 20 der 150 in Leipzig betreuten jungen Patienten mit CED (13,3 %) die Symptome bereits vor ihrem 18. Geburtstag und damit noch im Jugendalter begannen. Bei Symptombeginn waren 11 dieser Patienten 17 Jahre, 5 Patienten 16 Jahre, 2 Patienten 15 Jahre und jeweils ein Patient 14 und 13 Jahre alt (siehe Abb. 20). Somit müsste die ohnehin hohe Inzidenz und Prävalenz noch weiter nach oben korrigiert werden und die altersbezogene Inzidenz würde einen kontinuierlichen Anstieg zeigen.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen sowie jungen Erwachsenen in Leipzig

eingereicht von: Marlen Zurek, geb. Neubauer

angefertigt an: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin St. Georg gGmbH, Leipzig

betreut von: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Mothes  
Prof. Dr. med. Thomas Richter

Oktober 2012

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) im Kindes- und Jugendalter. Für Deutschland gab es bisher keine Angaben zur Inzidenz von CED bei Kindern und Jugendlichen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst die noch weitgehend unbearbeiteten und unveröffentlichten Daten des Sächsischen CED-Registers für Kinder und Jugendliche hinsichtlich Inzidenz, Prävalenz, Geschlechterverteilung, Altersstruktur, Lokalisation der CED bei Symptombeginn und diagnostischer Latenz ausgewertet. Da nach 2009 die Daten des CED-Registers noch nicht vollständig vorlagen, wurden die Daten des Zehnjahreszeitraumes 2000 bis 2009 verwendet.

Von 565 an das Sächsische CED-Register gemeldeten Kindern und Jugendlichen wohnten 503 in Sachsen. Davon hatten 174 (34,6 %) Kinder und Jugendliche eine Colitis ulcerosa (CU), 295 (58,6 %) einen Morbus Crohn (MC) und 34 (6,8 %) eine

Colitis indeterminata (CI). Die folgenden Angaben zu Inzidenz und Prävalenz beziehen sich jeweils auf 100.000 Kinder und Jugendliche. Die durchschnittliche CED-Inzidenz im Zeitraum 2000 bis 2009 betrug 8,2 (95 %-CI 7,5-8,9), die MC-Inzidenz betrug 4,8 (95 %-CI 4,3-5,4), die CU-Inzidenz 2,8 (95 %-CI 2,4-3,3) und die CI-Inzidenz 0,6 (95 %-CI 0,4-0,7). In den ersten 5 Jahren (2000 bis 2004) betrug die CED-Inzidenz 8,6 (95 %-CI 7,6-9,6), in den letzten 5 Jahren (2005 bis 2009) dagegen 7,7 (95 %-CI 6,7-8,8). Der Rückgang war auf eine niedrigere CU-Inzidenz zurückzuführen während die MC- und CI-Inzidenz nahezu konstant blieb. Die durchschnittliche CED-Prävalenz in Sachsen in den Jahren 2000 bis 2009 betrug 35,8 (95 %-CI 34,3-37,3), die MC-Prävalenz lag bei 21,3 (95 %-CI 20,2-22,5), die CU-Prävalenz bei 11,7 (95 %-CI 10,8-12,5) und die CI-Prävalenz 2,6 (95 %-CI 2,2-3,0).

Bei internen Diskussionen der Registerdaten zeigte sich eine unerklärlich abfallende Inzidenz der CED ab dem 15. Lebensjahr. Es wurde vermutet, dass einige ältere Jugendliche ausschließlich von Erwachsenen gastroenterologen betreut wurden und bei einigen Adoleszenten eine längere diagnostische Latenz zur Diagnosestellung nach dem 18. Lebensjahr führte. Diese Thesen wurden durch Einzelfallberichte im Gespräch mit internistischen Kollegen untermauert.

Zur Prüfung dieser Thesen wurden alle gastroenterologisch tätigen Internisten in Leipzig aufgesucht und alle Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum 2005 bis 2009 bis zum 26. Lebensjahr eine CED neu diagnostiziert wurde. Als zweite Datenquelle galten die unter 18-jährigen Patienten, die in Leipzig wohnten. Zur tatsächlichen Inzidenzberechnung und Korrektur der Altersstruktur wurden die in Leipzig wohnenden Patienten des CED-Registers und der zweiten Datenquelle zusammengefasst.

In Leipzig erkrankten 202 junge Erwachsene (18-25 Jahre) an einer CED. Davon hatten 108 Patienten (53,5 %) einen Morbus Crohn, 79 Patienten (39,1 %) eine Colitis ulcerosa, und 15 Patienten (7,4 %) eine Colitis indeterminata.

Durch die vorliegende Untersuchung wurde bestätigt, dass einige Jugendliche ausschließlich von gastroenterologisch tätigen Internisten betreut und somit nicht an das Register gemeldet wurden. Dem Sächsischen CED-Register waren 23 in der Stadt Leipzig wohnende CED-Patienten bekannt, weitere 13 in Leipzig wohnende CED-Patienten wurden durch die zweite Datenquelle ermittelt. Während im Zeitraum 2005 bis 2009 die durchschnittliche CED-Inzidenz der Stadt

Leipzig vom Register mit 6,9 (95 %-CI 4,0-9,8) bestimmt wurde, lag die tatsächliche CED-Inzidenz in Leipzig ca. 37 % höher bei 11,0 (95 %-CI 7,3-14,6). Die tatsächliche MC-Inzidenz betrug 5,7 (95 %-CI 3,0-8,3), die CU-Inzidenz 4,4 (95 %-CI 2,1-6,7) und die CI-Inzidenz 0,9 (95 %-CI 0,0-2,0).

Von den 202 in Leipzig betreuten CED-Patienten zwischen 18 und 25 Jahren wohnten 137 Patienten im Postleitzahlengebiet der Stadt Leipzig, weitere 13 Patienten waren unter 18 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (zweite Datenquelle). Unter Einbeziehung der 23 an das Register gemeldeten Patienten errechneten wir eine CED-Inzidenz von 28,1/100.000 Einwohner Leipzigs bis zum 26. Lebensjahr (95 %-CI 24,2-32,1). Dabei betrug die MC-Inzidenz 15,4 (95 %-CI 12,5-18,4), die CU-Inzidenz 10,2 (95 %-CI 8,3-13,1) und die CI-Inzidenz 2,0 (95 %-CI 0,9-3,0).

Anhand der Daten des Sächsischen CED-Registers begann das Hauptmanifestationsalter der CED bei sächsischen Kindern und Jugendlichen mit der Pubertät. Die höchste altersbezogene Inzidenz fand sich mit 18,2 bei 13-jährigen Kindern, danach war die Inzidenz deutlich niedriger.

Durch die zweite Datenquelle in Leipzig wurde eine Korrektur der Altersstruktur vorgenommen. Es konnte hier der bereits vermutete kontinuierliche Anstieg der Inzidenz bis zum 18. Lebensjahr bestätigt werden.

Das Geschlechterverhältnis der CED-Patienten des Sächsischen CED-Registers war ausgeglichen (Geschlechterverhältnis 0,98). Allerdings gab es innerhalb der Krankheitsgruppen signifikante Unterschiede: Es erkrankten mehr Jungen an einem Morbus Crohn (Geschlechterverhältnis 1,16), an einer Colitis ulcerosa erkrankten dagegen mehr Mädchen (Geschlechterverhältnis 0,75).

Bei den 18- bis 25-jährigen adoleszenten CED-Patienten in Leipzig waren mehr Frauen betroffen (Geschlechterverhältnis 0,74). Während signifikant mehr junge Frauen an einem Morbus Crohn erkrankten (Geschlechterverhältnis 0,46), erkrankten signifikant mehr junge Männer an einer Colitis ulcerosa (Geschlechterverhältnis 1,47).

Die diagnostische Latenz der Kinder und Jugendlichen des CED-Registers betrug im Median 3,9 Monate. Dabei war die diagnostische Latenz beim Morbus Crohn statistisch signifikant länger als bei der Colitis ulcerosa (Median MC 4,0 versus CU 3,0 Monate). Bei den jungen Erwachsenen in Leipzig wurde die diagnostische

Latenz ähnlich bestimmt: jeweils im Median 4 Monate für CED, 4,5 Monate für Morbus Crohn und 3,0 Monate für Colitis ulcerosa.

Bei Patienten des Sächsischen CED-Registers mit ausgedehnter Colitis ulcerosa (E3 nach Montreal-Klassifikation) beobachteten wir eine signifikant längere diagnostische Latenz, ebenso bei sehr jungen Kindern (0-4 Jahre).

Bei den Patienten mit CED aus Leipzig zwischen 18 und 23 Jahren war die diagnostische Latenz sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa länger als bei den älteren Adoleszenten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Bei Symptombeginn waren 13,3 % dieser CED-Patienten jünger als 18 Jahre und hätten bereits im Jugendalter diagnostiziert werden können.

Diese Arbeit verdeutlicht die Wichtigkeit einer fachübergreifenden Zusammenarbeit mit den gastroenterologisch tätigen Internisten. Vor allem 16- und 17-jährige CED-Patienten wurden in Leipzig durch Internisten betreut. Somit kann von einer nahezu zuverlässigen Inzidenz des Sächsischen CED-Registers unter 16 Jahren ausgegangen werden. Um valide epidemiologische Daten bis zum 18. Lebensjahr in Sachsen zu erhalten ist eine Einbeziehung der gastroenterologisch tätigen Internisten in das Sächsische CED-Register unabdingbar. Nicht zuletzt könnte durch eine intensivere Zusammenarbeit auch die Transition der pädiatrischen Patienten in die Betreuung durch internistische Kollegen verbessert werden.

## 7. LITERATUR

1. Mathews JE, Peterson RF, Eberts JP, White RR. Transmural disease of the alimentary tract. *Ann Surg.* 1971; 173: 966-70.
2. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. *Am J Med.* 1952; 13:583-90.
3. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology.* 1975; 68: 627-35.
4. Taylor KB. Ulcerative colitis. *Calif Med.* 1966; 104: 191-200. Review.
5. Issenman, RM. Inflammatory bowel disease: Presentation and clinical features. *International Seminars in Paediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1997; 6: 2-6.
6. Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011; 7: 826-8.
7. Tremaine WJ. Is Indeterminate Colitis Determinable? *Curr Gastroenterol Rep.* 2012; 14: 162-5.
8. Størdal K, Jahnsen J, Bentsen BS, Moum B. Pediatric inflammatory bowel disease in southeastern Norway: a five-year follow-up study. *Digestion.* 2004; 70: 226-30.
9. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005; 146: 35-40.
10. Newby EA, Croft NM, Green M, et al. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 539-45.
11. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2005-10.
12. Bentsen BS, Moum B, Ekbom A. Incidence of inflammatory bowel disease in children in southeastern Norway: a prospective population-based study 1990-94. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37: 540-5.

13. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010; 42: 1118-25.
14. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* 2011; 43: 246-52.
15. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 105-18
16. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411: 603-6.
17. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem.* 2003; 278: 8869-72.
18. Athié-Morales V, O'Connor GM, Gardiner CM. Activation of human NK cells by the bacterial pathogen-associated molecular pattern muramyl dipeptide. *J Immunol.* 2008; 180: 4082-9.
19. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet.* 2002; 359: 1661-5.
20. Henderson P, van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 346-61. Review.
21. Naser SA, Arce M, Khaja A, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 412-24.
22. Gersemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 2012; 271: 421-8.
23. Polito JM 2nd, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology.* 1996; 111: 580-6.
24. Zilbauer M, Jenke A, Wenzel G, et al. Intestinal alpha-defensin expression in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 2076-86.

25. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008; 40: 955-62.
26. Kugathasan S, Collins N, Maresso K, et al. CARD15 gene mutations and risk for early surgery in pediatric-onset Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 1003-9.
27. Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1430-8. Review.
28. Boden EK, Snapper SB. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24: 733-41.
29. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* 1993; 75: 263-74.
30. Rennick D, Davidson N, Berg D. Interleukin-10 gene knock-out mice: a model of chronic inflammation. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995; 76: 174-8. Review.
31. Berg DJ, Davidson N, Kühn R, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J Clin Invest.* 1996; 98: 1010-20.
32. Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. CEDATA-GPGE Study Group. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011; 158: 467-473.
33. Buruiana FE, Solà I, Alonso-Coello P. Recombinant human interleukin 10 for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 11: CD005109.
34. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2033-45.
35. Glocker EO, Frede N, Perro M, et al. Infant colitis--it's in the genes. *Lancet.* 2010; 376: 1272.

36. Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 117-24.
37. Rieber N, Hector A, Kuijpers T, Roos D, Hartl D. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 252460. Epub 2011 Jul 25.
38. Glocker E, Grimbacher B. Inflammatory bowel disease: is it a primary immunodeficiency? *Cell Mol Life Sci.* 2012; 69: 41-8. Review.
39. Agarwal S, Mayer L. Gastrointestinal manifestations in primary immune disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 703-11.
40. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics.* 2007; 120: 354-61.
41. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet.* 1999; 354: 1179.
42. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 12: 855-62.
43. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 356-9.
44. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1342-52.
45. Väre PO, Heikius B, Silvennoinen JA, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease: is *Helicobacter pylori* infection a protective factor? *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36: 1295-300.
46. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8: 277-86.
47. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ.* 2009; 338: b716.

48. Wang LJ, Cao Y, Shi HN. Helminth infections and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 5125-32. Review.
49. Koletzko S, Uhlig HH. Hygienehypothese: Schlüssel zur Ätiologie und Pathogenese von CED? *Monatsschr Kinderheilkd.* 2010; 158: 759-765.
50. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2005; 128: 825-32.
51. Whorwell PJ, Holdstock G, Whorwell GM, Wright R. Bottle feeding, early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease. *Br Med J.* 1979; 1: 382.
52. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22: 1009-24.
53. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 165-73.
54. Grieci T, Bütter A. The incidence of inflammatory bowel disease in the pediatric population of Southwestern Ontario. *J Pediatr Surg.* 2009; 44: 977-80.
55. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 709–720.
56. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 423-39.
57. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut.* 1996; 39: 690-7.
58. Wilson J, Hair C, Knight R, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 1550-6.

59. Xia B, Crusius J, Meuwissen S, Pena A. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World J Gastroenterol*. 1998; 4: 446-458.
60. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. 2004; 53: 843-8.
61. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000; 46: 336-43.
62. Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: 1003-8.
63. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46-54. Review.
64. Geary RB, Richardson A, Frampton CM, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 936-43.
65. Ott C, Obermeier F, Thieler S, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20: 917-23.
66. Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, et al. Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 639-44.
67. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 481-9.
68. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:642923. Epub 2012 Feb 15.
69. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009; 58: 1490-7.

70. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1550-60.
71. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006; 118: 124-9.
72. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011; 4: 123-31.
73. Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ, Freese DK, Perrault J. Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with psc. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33: 296-300.
74. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1598-619.
75. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL. Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 5536-42.
76. Zisman TL, Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:2662-9.
77. Solberg IC, Lygren I, Cvancarova M, et al. IBSEN Study Group. Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 406-14.
78. Vecchi M, Spina L, Cavallaro F, Pastorelli L. Do antibodies have a role in IBD pathogenesis? *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 95-6.
79. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 1-7.

80. Jensen MK, Tipnis NA, Bajorunaite R, Sheth MK, Sato TT, Noel RJ. Capsule endoscopy performed across the pediatric age range: indications, incomplete studies, and utility in management of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2010; 72: 95-102.
81. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1430-6.
82. Socha P, Wawer Z, Ryzko J, et al. Efficacy and safety of cyclosporine in the treatment of inflammatory bowel disease in children - a retrospective study. *Med Wieku Rozwoj.* 2006; 10: 429-35.
83. Weiss B, Lerner A, Shapiro R, et al. Methotrexate treatment in pediatric Crohn disease patients intolerant or resistant to purine analogues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48: 526-30.
84. Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2804-12.
85. Guslandi M. Rifaximin in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 4643-6.
86. Guandalini S. Update on the role of probiotics in the therapy of pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010; 6: 47-54.
87. Gulati AS, Dubinsky MC. Probiotics in pediatric inflammatory bowel diseases. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11: 238-47.
88. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 795-806. Review.
89. Hill R, Lewindon P, Muir R, et al. Quality of life in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 35-40.
90. Silverberg M S, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19: 5-36.

91. Brandes JW, Lorenz-Meyer H. Epidemiologische Aspekte zur Enterocolitis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa in Marburg/Lahn (FRG) zwischen 1962 und 1975. *Z Gastroenterol.* 1983; 21: 69-78.
92. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 170: 39-43; discussion 50-5.
93. Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol.* 1999; 37: 1079-84.
94. Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis.* 1999; 5: 79-84.
95. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1246-52.
96. Pozler O, Maly J, Bonova O, et al. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 186-9.
97. Hassan K, Cowan FJ, Jenkins HR. The incidence of childhood inflammatory bowel disease in Wales. *Eur J Pediatr.* 2000 Apr;159(4):261-3.
98. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut.* 1989; 30: 618-22.
99. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion.* 2009; 79: 121-9.
100. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 49-55.

101. Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr*. 2010; 157: 233-239.
102. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 579-86.
103. van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiou JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 302-7.
104. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet*. 2001; 357: 1093-4.
105. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 677-83.
106. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 259-64.
107. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut*. 2003; 52: 1432-4.
108. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, et al. IBSEN-II Group. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44: 446-56.
109. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 1999; 149: 916-24.
110. Heikenen JB, Werlin SL, Brown CW, Balint JP. Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999; 5: 158-60.

111. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*. 2009; 58: 1490-7.
112. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1559-68.
113. Hildebrand H, Fredrikzon B, Holmquist L, Kristiansson B, Lindquist B. Chronic inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 13: 293-7.
114. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 1439-47.
115. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. 2003; 143: 525-31.
116. Bland RM, Evans TJ, Raine P, Weaver LT. Inflammatory bowel disease in Scottish children. *Health Bull (Edinb)*. 1999; 57: 365-73.
117. Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA, Jacobson K. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1077-83.
118. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 995-1000.

## 8. ANHANG

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CED-Register Meldungen aus Leipzig, Altersverteilung bis 18 Jahre.....	23
Abbildung 2: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Anteil von MC, CI und CI in Prozent. ....	26
Abbildung 3: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Anzahl erstdiagnostizierter Kinder und Jugendlichen mit MC, CU und CI in den einzelnen Jahren.....	27
Abbildung 4: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Inzidenz von CED, MC, CU und CI. ....	28
Abbildung 5: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Jährliche Prävalenz von CED, MC, CU und CI jeweils bezogen auf 100.000 Kinder und Jugendliche.....	32
Abbildung 6: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Alter bei Diagnosestellung in vollendeten Jahren. ....	33
Abbildung 7: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Durchschnittliche altersbezogene Inzidenz von CED, MC, CU und CI.....	34
Abbildung 8: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Prozentuale Geschlechterverteilung bei MC-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter. ....	36
Abbildung 9: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Prozentuale Geschlechterverteilung bei CU-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter. ....	36
Abbildung 10: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung (diagnostische Latenz) in Monaten bei Patienten mit MC, CU und CI.....	40
Abbildung 11: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Diagnostische Latenz der CED in den Altersgruppen.....	42
Abbildung 12: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 –Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für CU (Montreal-Klassifikation).....	43

Abbildung 13: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 –Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für MC (Montreal-Klassifikation).....	44
Abbildung 14: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 - Anteil von MC, CU und CI in Prozent. ....	45
Abbildung 15: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Erstdiagnostizierte Patienten mit MC, CU und CI in den einzelnen Jahren. ...	46
Abbildung 16: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Alter bei Diagnosestellung in vollendeten Jahren. ....	47
Abbildung 17: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Anzahl der neudiagnostizierten Patienten mit MC, CU und CI in den einzelnen Altersklassen. ....	48
Abbildung 18: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Prozentuale Geschlechterverteilung bei MC-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter. ....	49
Abbildung 19: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Prozentuale Geschlechterverteilung bei CU-Patienten in Abhängigkeit zum Erkrankungsalter. ....	50
Abbildung 20: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Altersvergleich bei Diagnosestellung und Symptombeginn. ....	56
Abbildung 21: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Colitis ulcerosa (Montreal-Klassifikation). ....	58
Abbildung 22: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Morbus Crohn (Montreal-Klassifikation).....	59
Abbildung 23: Altersbezogene Inzidenz der CED bei Diagnosestellung von Patienten mit CED in der Stadt Leipzig, die im Zeitraum 2005 bis 2009 an das Sächsische CED-Register gemeldet wurden. ....	60
Abbildung 24: Tatsächliche altersbezogene Inzidenz bei Diagnosestellung von Leipziger Kindern und Jugendlichen mit CED im Zeitraum 2005 bis 2009. ...	61
Abbildung 25: Tatsächliche altersbezogene Inzidenz von Leipziger Kindern und Jugendlichen mit CED im Zeitraum 2005 bis 2009 unter Berücksichtigung der Meldungen an das Sächsische CED-Register sowie der zweiten Datenquelle... ..	62

Abbildung 26: Tatsächliche altersbezogene Inzidenz bei Diagnosestellung von 173 Leipziger Patienten mit CED im Alter bis 25 Jahre im Zeitraum 2005 bis 2009 unter Berücksichtigung der Meldungen an das Sächsische CED-Register sowie der zweiten Datenquelle. ....	63
Abbildung 27: Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16., 17. und 18. Lebensjahr weltweit (54;95-108, CED-Register Sachsen, eigene Daten Leipzig). ....	69
Abbildung 28: Lokalisation der Colitis ulcerosa (Montreal-Klassifikation) in Sachsen und Leipzig im internationalen Vergleich (95; 100; 102; 108; 115). 75	
Abbildung 29: Lokalisation des Morbus Crohn (Montreal-Klassifikation) in Sachsen und Leipzig im internationalen Vergleich (95; 100; 102; 108; 115). 76	

---

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Extraintestinale Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	9
Tabelle 2: Gesamtzahl der Patienten mit CED, die im Zeitraum 2000-2009 an 31 Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin Sachsens betreut wurden. Einige Patienten wurden im untersuchten Zeitraum in mehreren Kliniken/Praxen betreut, in der Tabelle aber nur einmal einem Zentrum zugeordnet. ....	18
Tabelle 3: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa nach Silverberg (90). ....	20
Tabelle 4: Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn nach Silverberg (90). ....	20
Tabelle 5: Übersicht der Patienten, bei denen im Zeitraum 2005 bis 2009 eine CED bis zum 26. Lebensjahr erstdiagnostiziert und in einer der gastroenterologisch tätigen Kliniken oder Praxen betreut wurden. Zahlen in Klammer: zusätzliche Patienten, welche bereits an das Sächsische CED-Register gemeldet wurden. ....	21
Tabelle 6: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Durchschnittliche Inzidenz und Konfidenzintervalle der Inzidenz von CED, MC, CU und CI bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren. ....	27
Tabelle 7: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Inzidenz und Konfidenzintervalle der Inzidenz von CED, MC, CU und CI jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren in den einzelnen Jahren... ..	29
Tabelle 8: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Vergleich der Fünfjahreszeiträume 2000 bis 2004 und 2005 bis 2009. Durchschnittliche Inzidenz und Konfidenzintervalle der Inzidenz von CED, MC, CU und CI bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren. ....	30
Tabelle 9: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Durchschnittliche Prävalenz von CED, MC, CU und CI bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren. ....	31
Tabelle 10: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 - Prävalenz und Konfidenzintervalle der Prävalenz von CED MC, CU und CI jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren in den einzelnen Jahren. ....	32
Tabelle 11: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Median und arithmetischer Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung.....	34
Tabelle 12: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Verteilung von MC, CU und CI zwischen den Geschlechtern. ....	35

Tabelle 13: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Ausdehnung der Entzündung bei CU-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	37
Tabelle 14: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der CU-Patienten. ....	37
Tabelle 15: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Lokalisation der Entzündung bei MC-Patienten. ....	38
Tabelle 16: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten. ....	39
Tabelle 17: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten, Erkrankungsverhalten und perianale Erkrankung. ....	39
Tabelle 18: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 –Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Krankheitsgruppen. ....	40
Tabelle 19: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 –Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Altersgruppen.....	41
Tabelle 20: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 –Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für CU (Montreal-Klassifikation). ....	43
Tabelle 21: Kinder und Jugendliche mit CED in Sachsen im Zeitraum 2000 bis 2009 –Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für MC (Montreal-Klassifikation).....	44
Tabelle 22: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Anzahl der neudiagnostizierten Patienten mit MC, CU und CI in den einzelnen Altersklassen. ....	47
Tabelle 23: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Verteilung von MC, CU und CI zwischen den Geschlechtern. ....	49
Tabelle 24: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Befallsmuster bei CU-Patienten. ....	51
Tabelle 25: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Ausdehnung der Entzündung bei CU-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	51
Tabelle 26: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der CU-Patienten. ....	52

Tabelle 27: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Lokalisation der Entzündung bei MC-Patienten. ....	52
Tabelle 28: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten. ....	53
Tabelle 29: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Montreal-Klassifikation der MC-Patienten, Erkrankungsverhalten und perianale Erkrankung. ....	54
Tabelle 30: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Krankheitsgruppen. ....	55
Tabelle 31: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Altersgruppen für MC-Patienten. ....	55
Tabelle 32: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Arithmetischer Mittelwert und Median der diagnostischen Latenz in Monaten, Vergleich der Altersgruppen für CU-Patienten. ....	56
Tabelle 33: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Colitis ulcerosa (Montreal-Klassifikation). ....	57
Tabelle 34: Junge Patienten mit CED in Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 – Diagnostische Latenz im Vergleich zur Lokalisation des Krankheitsprozesses für Morbus Crohn (Montreal-Klassifikation). ....	59
Tabelle 35: Inzidenz der CED in den einzelnen Altersgruppen der Stadt Leipzig im Zeitraum 2005 bis 2009 durch an das CED-Register gemeldete Kinder und Jugendliche jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner unter 18 Jahren. ....	64
Tabelle 36: Tatsächliche CED-Inzidenz in den einzelnen Altersgruppen bei Kindern und Jugendlichen, die bei Diagnosestellung im Zeitraum 2005 bis 2009 in der Stadt Leipzig wohnten. ....	65
Tabelle 37: Inzidenz für alle Patienten mit CED bis zum Alter von 25 Jahren, die bei Diagnosestellung im Zeitraum 2005 bis 2009 in der Stadt Leipzig wohnten. ....	65

<b>CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED) BEI KINDERN / JUGENDLICHEN - Erstmeldung (Anamnese) -</b>																	
	<b>UNIVERSITÄT LEIPZIG UND TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN</b>																
Rücksendung bitte an:  Medizinische Fakultät der TU Dresden Institut für Medizinische Informatik und Biometrie Frau Dr. med. U. Rothe Fetscherstr. 74  01307 Dresden	Absenderstempel:  <div style="border: 1px solid black; height: 80px; width: 100%;"></div>																
Name: <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> Vorname: <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> PLZ: <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> Wohnort: <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich	Geburtsdatum: <input style="width: 30px;" type="text"/> Nationalität deutsch <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein																
Diagnose																	
<input type="radio"/> CED-Verdacht <input type="radio"/> Mb Crohn <input type="radio"/> Colitis ulcerosa																	
Anamnese																	
Auftreten erster Symptome seit <input style="width: 30px;" type="text"/> Monat/Jahr																	
<b>Erste Symptome:</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 1 Blut im Stuhl</td> <td><input type="checkbox"/> 5 Gewichtsverlust ..... kg</td> <td><input type="checkbox"/> 9 Arthralgien</td> <td><input type="checkbox"/> 13 perianale Läsionen</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 2 Schleim im Stuhl</td> <td><input type="checkbox"/> 6 Wachstumsretardierung</td> <td><input type="checkbox"/> 10 Anämie</td> <td><input type="checkbox"/> 14 Appetitlosigkeit</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 3 Durchfall</td> <td><input type="checkbox"/> 7 Pankreatitis</td> <td><input type="checkbox"/> 11 Leistungsminderung</td> <td><input type="checkbox"/> 15 andere Symptome</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 4 Bauchschmerzen</td> <td><input type="checkbox"/> 8 Lebererkrankung</td> <td><input type="checkbox"/> 12 Fisteln</td> <td>.....</td> </tr> </table> Anz.Stühle ..... / Woche		<input type="checkbox"/> 1 Blut im Stuhl	<input type="checkbox"/> 5 Gewichtsverlust ..... kg	<input type="checkbox"/> 9 Arthralgien	<input type="checkbox"/> 13 perianale Läsionen	<input type="checkbox"/> 2 Schleim im Stuhl	<input type="checkbox"/> 6 Wachstumsretardierung	<input type="checkbox"/> 10 Anämie	<input type="checkbox"/> 14 Appetitlosigkeit	<input type="checkbox"/> 3 Durchfall	<input type="checkbox"/> 7 Pankreatitis	<input type="checkbox"/> 11 Leistungsminderung	<input type="checkbox"/> 15 andere Symptome	<input type="checkbox"/> 4 Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> 8 Lebererkrankung	<input type="checkbox"/> 12 Fisteln	.....
<input type="checkbox"/> 1 Blut im Stuhl	<input type="checkbox"/> 5 Gewichtsverlust ..... kg	<input type="checkbox"/> 9 Arthralgien	<input type="checkbox"/> 13 perianale Läsionen														
<input type="checkbox"/> 2 Schleim im Stuhl	<input type="checkbox"/> 6 Wachstumsretardierung	<input type="checkbox"/> 10 Anämie	<input type="checkbox"/> 14 Appetitlosigkeit														
<input type="checkbox"/> 3 Durchfall	<input type="checkbox"/> 7 Pankreatitis	<input type="checkbox"/> 11 Leistungsminderung	<input type="checkbox"/> 15 andere Symptome														
<input type="checkbox"/> 4 Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> 8 Lebererkrankung	<input type="checkbox"/> 12 Fisteln	.....														
CED in der Familie: <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, falls ja: <input type="checkbox"/> Mutter <input type="checkbox"/> Vater <input type="checkbox"/> Geschwister <input type="checkbox"/> Verwandte 2. Grades																	
Beginn mit CED-Therapie <input style="width: 30px;" type="text"/> Monat/Jahr																	

<b>CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED) BEI KINDERN / JUGENDLICHEN</b> <b>- Stationärer Aufenthalt -</b>																			
 <p style="margin: 0;"><b>UNIVERSITÄT LEIPZIG UND TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN</b></p>		Absenderstempel: <div style="border: 1px solid black; height: 80px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div>																	
Rücksendung bitte an: <div style="margin-top: 10px;">                     Medizinische Fakultät der TU Dresden                      Institut für Medizinische Informatik und Biometrie                      Frau Dr. med. U. Rothe                      Fetscherstr. 74                      01307 Dresden                 </div>																			
Name: <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>		Vorname: <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>																	
Geburtsdatum: <input style="width: 20px;" type="text"/>		Tag/Monat/Jahr																	
Aufnahme datum: <input style="width: 20px;" type="text"/>		Tag/Monat/Jahr																	
Entlassungsdatum: <input style="width: 20px;" type="text"/>		Tag/Monat/Jahr																	
Ambulante Weiterbetreuung der CED durch: ..... <small>(Name, Ort evtl. Telefon des Arztes)</small>																			
AG	<b>1. Aufnahmegrund:</b> <input type="radio"/> Ersterkrankung <input type="radio"/> Rezidiv <input type="radio"/> Komplikationen <input type="radio"/> Kontrolluntersuchung																		
Symptomatik	<b>2. Symptome bei Aufnahme:</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 1 Blut im Stuhl</td> <td><input type="checkbox"/> 5 Gewichtsverlust ..... kg</td> <td><input type="checkbox"/> 9 Arthralgien</td> <td><input type="checkbox"/> 13 perianale Läsionen</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 2 Schleim im Stuhl</td> <td><input type="checkbox"/> 6 Wachstumsretardierung</td> <td><input type="checkbox"/> 10 Anämie</td> <td><input type="checkbox"/> 14 Appetitlosigkeit</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 3 Durchfall</td> <td><input type="checkbox"/> 7 Pankreatitis</td> <td><input type="checkbox"/> 11 Leistungsverminderung</td> <td><input type="checkbox"/> 15 andere Symptome</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 4 Bauchschmerzen</td> <td><input type="checkbox"/> 8 Lebererkrankung</td> <td><input type="checkbox"/> 12 Fisteln</td> <td></td> </tr> </table> Appetit <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> schlecht    Anz.Stühle ..... / Woche			<input type="checkbox"/> 1 Blut im Stuhl	<input type="checkbox"/> 5 Gewichtsverlust ..... kg	<input type="checkbox"/> 9 Arthralgien	<input type="checkbox"/> 13 perianale Läsionen	<input type="checkbox"/> 2 Schleim im Stuhl	<input type="checkbox"/> 6 Wachstumsretardierung	<input type="checkbox"/> 10 Anämie	<input type="checkbox"/> 14 Appetitlosigkeit	<input type="checkbox"/> 3 Durchfall	<input type="checkbox"/> 7 Pankreatitis	<input type="checkbox"/> 11 Leistungsverminderung	<input type="checkbox"/> 15 andere Symptome	<input type="checkbox"/> 4 Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> 8 Lebererkrankung	<input type="checkbox"/> 12 Fisteln	
<input type="checkbox"/> 1 Blut im Stuhl	<input type="checkbox"/> 5 Gewichtsverlust ..... kg	<input type="checkbox"/> 9 Arthralgien	<input type="checkbox"/> 13 perianale Läsionen																
<input type="checkbox"/> 2 Schleim im Stuhl	<input type="checkbox"/> 6 Wachstumsretardierung	<input type="checkbox"/> 10 Anämie	<input type="checkbox"/> 14 Appetitlosigkeit																
<input type="checkbox"/> 3 Durchfall	<input type="checkbox"/> 7 Pankreatitis	<input type="checkbox"/> 11 Leistungsverminderung	<input type="checkbox"/> 15 andere Symptome																
<input type="checkbox"/> 4 Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/> 8 Lebererkrankung	<input type="checkbox"/> 12 Fisteln																	
Paraklinik	<b>3. Paraklinik bei Aufnahme:</b> <small>(in SI-Einheiten, falls andere Maßeinheit, bitte vermerken)</small> Gewicht .....kg    Größe .....cm    CRP .....mg/l BSG ..... / .....    Hb .....mmol/l    Stabkernige .....% Eisen .....µmol/l    a <sub>2</sub> -Globulin .....%    Albumin i. S. .....g/l																		
Diagnose	<b>4. Diagnose</b> <small>(nur bei aktueller Diagnoseänderung)</small> <input type="radio"/> Colitis ulcerosa <input type="radio"/> Mb Crohn <input type="radio"/> Colitis indeterminata <input type="radio"/> bestätigt durch: <input type="radio"/> geändert <input type="checkbox"/> Histologie <input type="checkbox"/> Sellink <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt <input type="checkbox"/> Endoskopie <b>Lokalisation:</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 1 Ösophagus</td> <td><input type="checkbox"/> 4 term. Ileum</td> <td><input type="checkbox"/> 7 rechte Flexur</td> <td><input type="checkbox"/> 10 Colon descendens</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 2 Magen</td> <td><input type="checkbox"/> 5 Zökum</td> <td><input type="checkbox"/> 8 Colon transversum</td> <td><input type="checkbox"/> 11 Sigmoideum</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 3 oberer Dünndarm</td> <td><input type="checkbox"/> 6 Colon ascendens</td> <td><input type="checkbox"/> 9 linke Flexur</td> <td><input type="checkbox"/> 12 Rektum</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 13 übriger Dünndarm</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> 1 Ösophagus	<input type="checkbox"/> 4 term. Ileum	<input type="checkbox"/> 7 rechte Flexur	<input type="checkbox"/> 10 Colon descendens	<input type="checkbox"/> 2 Magen	<input type="checkbox"/> 5 Zökum	<input type="checkbox"/> 8 Colon transversum	<input type="checkbox"/> 11 Sigmoideum	<input type="checkbox"/> 3 oberer Dünndarm	<input type="checkbox"/> 6 Colon ascendens	<input type="checkbox"/> 9 linke Flexur	<input type="checkbox"/> 12 Rektum	<input type="checkbox"/> 13 übriger Dünndarm			
<input type="checkbox"/> 1 Ösophagus	<input type="checkbox"/> 4 term. Ileum	<input type="checkbox"/> 7 rechte Flexur	<input type="checkbox"/> 10 Colon descendens																
<input type="checkbox"/> 2 Magen	<input type="checkbox"/> 5 Zökum	<input type="checkbox"/> 8 Colon transversum	<input type="checkbox"/> 11 Sigmoideum																
<input type="checkbox"/> 3 oberer Dünndarm	<input type="checkbox"/> 6 Colon ascendens	<input type="checkbox"/> 9 linke Flexur	<input type="checkbox"/> 12 Rektum																
<input type="checkbox"/> 13 übriger Dünndarm																			
stationäre Therapie	<b>5. Krankheitsverlauf:</b> <input type="radio"/> unkompliziert <input type="radio"/> kompliziert <input type="radio"/> schwerstkrank <b>6. stationäre Therapie:</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> parenterale Ernährung</td> <td><input type="checkbox"/> Sondenernährung</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Transfusion</td> <td><input type="checkbox"/> Antibiose</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> andere: .....</td> <td><input type="checkbox"/> chirurgische Therapie</td> </tr> <tr> <td><i>oral:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA    <input type="checkbox"/> Prednisolon</td> <td><input type="checkbox"/> Budesonid    <input type="checkbox"/> Azathioprin</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ernährungstherapie</td> <td><input type="checkbox"/> Psychotherapie    <input type="checkbox"/> keine</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> andere: .....</td> <td>(evtl. Ergänzung Rückseite)</td> </tr> <tr> <td><i>rektal:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA    <input type="checkbox"/> Prednisolon</td> <td><input type="checkbox"/> Budesonid    <input type="checkbox"/> .....</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> parenterale Ernährung	<input type="checkbox"/> Sondenernährung	<input type="checkbox"/> Transfusion	<input type="checkbox"/> Antibiose	<input type="checkbox"/> andere: .....	<input type="checkbox"/> chirurgische Therapie	<i>oral:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> Azathioprin	<input type="checkbox"/> Ernährungstherapie	<input type="checkbox"/> Psychotherapie <input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> andere: .....	(evtl. Ergänzung Rückseite)	<i>rektal:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> .....		
<input type="checkbox"/> parenterale Ernährung	<input type="checkbox"/> Sondenernährung																		
<input type="checkbox"/> Transfusion	<input type="checkbox"/> Antibiose																		
<input type="checkbox"/> andere: .....	<input type="checkbox"/> chirurgische Therapie																		
<i>oral:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> Azathioprin																		
<input type="checkbox"/> Ernährungstherapie	<input type="checkbox"/> Psychotherapie <input type="checkbox"/> keine																		
<input type="checkbox"/> andere: .....	(evtl. Ergänzung Rückseite)																		
<i>rektal:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> .....																		
Entlassung	<b>7. Therapie bei Entlassung:</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td><i>oral:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA    <input type="checkbox"/> Prednisolon</td> <td><input type="checkbox"/> Budesonid    <input type="checkbox"/> Azathioprin</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ernährungstherapie</td> <td><input type="checkbox"/> Psychotherapie    <input type="checkbox"/> keine</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> andere: .....</td> <td>(evtl. Ergänzung Rückseite)</td> </tr> <tr> <td><i>rektal:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA    <input type="checkbox"/> Prednisolon</td> <td><input type="checkbox"/> Budesonid    <input type="checkbox"/> .....</td> </tr> </table>			<i>oral:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> Azathioprin	<input type="checkbox"/> Ernährungstherapie	<input type="checkbox"/> Psychotherapie <input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> andere: .....	(evtl. Ergänzung Rückseite)	<i>rektal:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> .....								
<i>oral:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> Azathioprin																		
<input type="checkbox"/> Ernährungstherapie	<input type="checkbox"/> Psychotherapie <input type="checkbox"/> keine																		
<input type="checkbox"/> andere: .....	(evtl. Ergänzung Rückseite)																		
<i>rektal:</i> <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Prednisolon	<input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> .....																		





## CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN (CED) BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN DOKUMENTATIONSBOGEN



Name: <input type="text"/> Vorname: <input type="text"/> Geburtsdatum (MM/JJJJ): <input type="text"/> Sex: <input type="text"/> Geb.dat. Mutter (MM/JJJJ): <input type="text"/> Postleitzahl: <input type="text"/> Patientenidentifikation: <input type="text"/>				Vorstellungsdatum aktuell: <input type="text"/> Vorstellungsdatum vorheriges: <input type="text"/>	
<b>Vorstellungsart</b> <input type="radio"/> ambulant <input type="radio"/> stationär <input type="checkbox"/> andere chronische Erkrankungen		<b>Untersuchungsanlass</b> <input type="radio"/> geplant <input type="radio"/> akut		<b>Diagnose</b> <input type="radio"/> M. Crohn <input type="radio"/> Colitis ulcerosa <input type="radio"/> Colitis indeterminata	
<b>Wechsel</b> <input type="checkbox"/>		<b>Größe [cm]</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> <b>Gewicht [kg]</b> <input type="text"/> / <input type="text"/>		<b>Knochenalter</b> <input type="text"/> Jahre Erhebung: (Monat/Jahr) <input type="text"/> / <input type="text"/>	
<b>Befinden</b> <input type="radio"/> sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schlecht <input type="radio"/> sehr schlecht		<b>Appetit</b> <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> schlecht		<b>Alltagsaktivität</b> Einschränkung <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> geringe <input type="radio"/> deutliche	
<b>Schulfehltag</b> <input type="text"/> Tage		<b>Konsistenz</b> <input type="radio"/> geformt <input type="radio"/> breiig <input type="radio"/> flüssig		<b>Stuhlgang</b> <b>Blut im Stuhl</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> gelegentlich, wenig <input type="radio"/> meistens, wenig <input type="radio"/> viel	
<b>Anzahl</b> <input type="text"/> / tagsüber <input type="text"/> / nachts		<b>Bauchschmerzen</b> <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leichte <input type="radio"/> mittelschwere <input type="radio"/> schwere <input type="checkbox"/> nächtliche			
<b>Abdominalbefund</b> <input type="radio"/> unauffällig <input type="checkbox"/> Druckschmerz <input type="checkbox"/> Resistenz <input type="checkbox"/> Abwehrspannung <input type="checkbox"/> Stoma		<b>Analbefund</b> <input type="radio"/> unauffällig/reizlose Marissen <input type="radio"/> Rhagade/Fissur <input type="radio"/> inaktive Fistel <input type="radio"/> sezernierende Fistel/Abszess entzündliche Induration <input type="checkbox"/> perianales Ekzem		<b>Extraintestinale Symptome</b> <input type="radio"/> keine <input type="checkbox"/> Auge <input type="checkbox"/> Fieber > 38,5°C > 3 Tage <input type="checkbox"/> Haut <input type="checkbox"/> Wirbelsäule <input type="checkbox"/> Leber/Gallenwege/Pankreas, insbesondere <input type="checkbox"/> andere:	
<b>Lippen- / Mundbeteiligung</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		<input type="checkbox"/> Gelenke: Schmerzen <input type="checkbox"/> Gelenke: Entzündung <input type="checkbox"/> PSC			
<b>Pubertät nach Tanner</b> PH <input type="text"/> (1-5) B <input type="text"/> (1-5)		<b>Hodenvolumen</b> <input type="text"/> ml		<b>Menarche</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja <input type="text"/> (Jahr)	
<b>Hämoglobin</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl <b>Hämatokrit</b> <input type="text"/> % <b>Thrombozyten</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> Gp/l <input type="radio"/> 1/µl <b>Leukozyten</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> Gp/l <input type="radio"/> 1/µl		<b>CRP</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> mg/l <input type="radio"/> mg/dl <b>BSG</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> mm/h <input type="radio"/> mm/min <b>ALAT (GPT)</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> U/l <b>Gamma-GT</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> U/l		<b>Lipase</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> U/l <b>MCV</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> fl <input type="radio"/> µm <sup>3</sup> <b>Albumin i.S.</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> g/l <input type="radio"/> g/dl <b>Kreatinin i.S.</b> <input type="text"/> <input type="radio"/> µmol/l <input type="radio"/> mg/dl	
<input type="checkbox"/> Ileokoloskopie <input type="checkbox"/> Ösophagogastroduodenoskopie <input type="checkbox"/> Rektosigmoidoskopie		<input type="checkbox"/> Rö-Sellink <input type="checkbox"/> Koloskopie <input type="checkbox"/> Ultraschall		<input type="checkbox"/> MRT Becken <input type="checkbox"/> MRT Darm <input type="checkbox"/> Histologie <input type="checkbox"/> andere:	
<input type="checkbox"/> unaufrichtig <input type="checkbox"/> Ösophagus <input type="checkbox"/> Magen <input type="checkbox"/> Duodenum		<input type="checkbox"/> keine Änderungen <input type="checkbox"/> übriger Dünndarm <input type="checkbox"/> term. Ileum <input type="checkbox"/> Zökum		<input type="checkbox"/> keine neuen Informationen <input type="checkbox"/> Colon asc. <input type="checkbox"/> Colon trans. <input type="checkbox"/> Colon desc. <input type="checkbox"/> Sigmoidum <input type="checkbox"/> Rektum <input type="checkbox"/> Pouch	
<input type="radio"/> keine Therapie SASP (Sulfasalazin) <input type="text"/> 5-ASA (Mesalazin) <input type="text"/> Kortikoide <input type="radio"/> i.v. <input type="radio"/> p.o. <input type="text"/>		Budesonid <input type="text"/> <input type="radio"/> Azathioprin <input type="radio"/> 6-MP <input type="text"/> zwischenzeitig Steroidtherapie seit letzter Dokumentation <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		<b>Komplikationen / OP</b> <input type="radio"/> keine <input type="checkbox"/> Perianalfistel <input type="checkbox"/> Perianalabszess <input type="checkbox"/> intraabdom. Absz. <input type="checkbox"/> Stenose <input type="checkbox"/> sonstige Fistel <input type="checkbox"/> sonstiger Abszess andere: <input type="text"/> OP: <input type="text"/> Typ <input type="text"/> Datum <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> ausschließliche <input type="radio"/> p.o. <input type="radio"/> per Sonde <input type="checkbox"/> kalorische Supplementierung		<input type="checkbox"/> nächtliche Sondierung <input type="checkbox"/> Produkt: <input type="text"/>		<b>Augenarzttermin seit letzter Vorstellung</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	
<b>Rektal</b> <input type="checkbox"/> 5-ASA (Mesalazin) <input type="checkbox"/> Kortikoide <input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> Methotrexat <input type="checkbox"/> Antibiotika <input type="checkbox"/> Komplementärmedizin <input type="checkbox"/> Eisen <input type="checkbox"/> Cyclosporin A <input type="checkbox"/> Probiotika <input type="checkbox"/> Calcium/Vitamin D <input type="checkbox"/> Vit. / Spuren. <input type="checkbox"/> Infliximab <input type="checkbox"/> Säureblocker <input type="checkbox"/> andere: <input type="text"/>		<input type="checkbox"/> n. durchgef. <input type="checkbox"/> Proteinurie <input type="checkbox"/> unauff. <input type="checkbox"/> Hämaturie		<b>nicht dokumentierte Vorstellungen seit letzter Dokumentation</b> <input type="text"/> (Anzahl der Vorstellungen)	
<b>Therapie Nebenwirkung</b> <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> ja: <input type="text"/>				<b>Einverständniserklärung liegt vor</b> <input type="radio"/> ja	
<b>Ambulanz-Nr.</b> <input type="text"/>		<b>Unterschrift:</b> <input type="text"/>		<b>Ärztliche Gesamtbeurteilung</b> <input type="radio"/> Remission <input type="radio"/> leichte Aktivität <input type="radio"/> mittelschwere Aktivität <input type="radio"/> schwere Aktivität	

**Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

## Danksagung

Mein erster besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Thomas Richter für die Überlassung des interessanten Themas, schnellen Korrekturen und konstruktiven Ideen. Ohne ihn, seiner unermüdlichen Schaffenskraft und Unterstützung nicht nur in den Sternstunden des Lebens wäre ich nicht an dieser Stelle, wo ich jetzt bin.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Thomas Mothes für die Betreuung, hilfreichen Tipps und Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Für die Bereitstellung der Daten des Sächsischen CED-Registers sowie stetige prompte Hilfsbereitschaft möchte ich mich besonders bei Herrn Thoralf Stange bedanken.

Weiterer Dank gilt den gastroenterologisch tätigen internistischen Kollegen der Praxen und Kliniken für die Erlaubnis der Datenerhebung und sehr freundliche Unterstützung: Herrn PD Dr. N. Teich, Herrn Professor Dr. I. Schiefke, Herrn Professor Dr. J. Mösner, Frau Dr. B. Holler, Herrn PD Dr. U. Halm, Herrn Dr. A. v. Aretin, Herrn PD Dr. D. Huster, Frau Dr. C. Franke, Herrn Dr. L. Pluta, Herrn Dr. U. Wiesenhaken und Herrn Dr. M. Waizmann.

Weiterer Dank gilt meinem Mann Christian für die liebe Unterstützung und dem Verständnis für die vielen endlos anmutenden Stunden bei der Entstehung dieser Arbeit. Der größte Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und Rückhalt mein Studium und Werdegang nicht möglich gewesen wäre.